

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912 — N° 120.

Travail de la Clinique du Professeur Weill et du Laboratoire du Professeur Paul Courmont

LES HÉMOLYSINES NATURELLES

DES

Sérums normaux et pathologiques

Etat actuel de la question

Recherches expérimentales et cliniques

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 11 juillet 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André DUFOURT

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON, EX-PRÉPARATEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

CHEF DES TRAVAUX DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE DE LA FACULTÉ DE LYON

Né à Lyon, le 26 mai 1885



A. MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1912

LES HÉMOLYSINES NATURELLES

DES

Sérums normaux et pathologiques

Etat actuel de la question

Recherches expérimentales et cliniques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912 — N° 120.

Travail de la Clinique du Professeur Weill et du Laboratoire du Professeur Paul Courmont

LES HÉMOLYSINES NATURELLES

DES

Sérums normaux et pathologiques

Etat actuel de la question

Recherches expérimentales et cliniques

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 11 juillet 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR-EN MÉDECINE

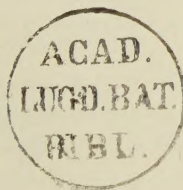
PAR

André DUFOURT

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON, EX-PRÉPARATEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

CHEF DES TRAVAUX DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE DE LA FACULTÉ DE LYON

Né à Lyon, le 26 mai 1885



A. MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT (J.) ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE
LÉPINE, PIERRET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements	}	BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	}	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants	}	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale	}	LEPINE (J.).
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie	}	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	}	HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie	}	BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne	}	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique	}	MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée	}	LESIEUR.
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène	}	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		COURMONT (P.)
Pharmacologie	}	LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND.	—

AGRÉGÉS

MM. REGAUD.	MM. MARTIN (EL.).	MM. BRETIN.	MM. MOURIQUAND.
COMMANDEUR.	LAROYENNE.	LERICHE.	ARLOING (F.).
GAYET.	VORON.	THEVENOT.	GUILEMARD.
NEVEU-LEMAIRE.	NOGIER.	TAVERNIER.	PIERY Ch.
PATEL.	LATARJET.	CADE.	SAVY.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. WEILL, Président; P. COURMONT, Assesseur;
MM. MOURIQUAND et F. ARLOING, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

- Ostéosarcome de la cuisse (avec M. DURAND). Société des sciences médicales, 10 février 1909 ; *Lyon médical*, 20 juin 1909.
- Tuberculose verruqueuse étendue du pied : ablation ; greffes dermo-épidermiques (avec M. DURAND). Société des sciences médicales, 24 mars 1909 ; *Lyon médical*, 26 septembre 1909.
- Réinoculation de la tuberculose au cobaye par le tissu conjonctif ; conditions qui modifient le résultat des expériences (avec M. F. ARLOING). Société de biologie du 5 mars 1910.
- Un cas de lèpre tuberculeuse (avec M. J. COURMONT). Société médicale des hôpitaux du 7 décembre 1909 ; *Lyon médical*, 9 janvier 1910.
- Endocardite infectieuse à tétragène. Société médicale des hôpitaux du 12 avril 1910 ; *Lyon médical* du 19 juin 1910.
- A propos d'un cas de lèpre contagieuse : réflexions sur l'isolement obligatoire de certains malades infectieux (avec MM. J. COURMONT et LANNOIS). *Bulletin de l'Académie de médecine*, n° 16, 1910.
- Contribution à l'étude des urobactéries (avec M. ROCHAIX). Société de biologie du 29 octobre 1910.
- Remarques sur la réaction du rouge neutre (avec M. ROCHAIX). Société de biologie du 29 octobre 1910.
- Signification de la réaction du rouge neutre ; essai sur son mécanisme (avec M. ROCHAIX). Société de biologie du 5 novembre 1910.
- Urobactéries et réaction du neutral-roth (avec M. ROCHAIX). Société médicale des hôpitaux du 8 novembre 1910 ; *Lyon médical* du 27 novembre 1910.
- Sclérodermie (avec M. BONNET). Société médicale des hôpitaux du 29 novembre 1910 ; *Lyon médical* du 8 janvier 1911.
- Un cas de méningite syphilitique aiguë ; traitement par le 606 ; guérison (avec M. MOLLARD). Société médicale des hôpitaux du 10 janvier 1911 ; *Lyon médical* du 19 février 1911.
- Contribution à l'étude des microbes faisant fermenter l'urée et à la réaction du neutral-roth. Application à l'analyse bac-

- tériologique des eaux (avec M. ROCHAIX). *Journal de physiologie et de pathologie générale*, janvier 1911.
- L'encéphalite pneumonique (avec M. MOLLARD). *Lyon médical* du 7 mai 1911.
- De l'anaphylaxie dans les maladies infectieuses (avec M. P. COURMONT). Rapport au Congrès pour l'avancement des sciences, Dijon, août 1911, et *Presse médicale*, 21 octobre 1911.
- Cancer primitif du cholédoque (avec M. BRET). Société médicale des hôpitaux du 2 mai 1911 ; *Lyon médical*, 20 août 1911.
- Leucémie myélogène traitée par les rayons X (avec M. J. COURMONT). *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 janvier 1912.
- Sur l'anémie pernicieuse tuberculeuse (avec M. P. COURMONT). *Gazette des hôpitaux*, 8 février 1912.
- Le bacille de Koch a-t-il un pouvoir hémolytique ? (avec M. GATÉ). Société de biologie du 24 février 1912.
- L'herpès pneumonique (avec M. WEILL). Société médicale des hôpitaux du 5 mars 1912 ; *Lyon médical*, 18 mars 1912.
- Contribution à la pathogénie des anémies tuberculeuses. Société médicale des hôpitaux du 12 mars 1912 ; *Lyon médical*, 24 mars 1912.
- Pemphigus infectieux d'origine staphylococcique (avec M. WEILL). Société médicale des hôpitaux, 23 avril 1912 ; *Lyon médical*, 5 mai 1912.
- Le pouvoir hémolytique des bacilles acido-résistants (avec M. M. GATÉ). *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 mai 1912.
- Angine scarlatineuse à type nécrotique perforant : étude bactériologique (avec M. WEILL). *Bulletin de la Société de pédiatrie de Paris*, séance du 14 mai 1912.
- De la destruction du complément par l'agitation (avec M. P. COURMONT). Société de biologie, séance du 8 juin 1912.
- Absence de pouvoir antihémolytique et réactivation des sérums inactivés par agitation (avec M. P. COURMONT). Société de biologie du 15 juin 1912.
- Résultats produits sur les sérums par l'agitation à l'air dans l'oxygène, dans l'azote et dans le vide (avec M. P. COURMONT). Société de biologie du 29 juin 1912.
- Anémie autolysinique tuberculeuse (avec MM. WEILL et GARDÈRE). *Presse médicale* (en voie de publication).

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FEMME

A MA MÈRE

A MON ONCLE, LE DOCTEUR E. DUFOURT

Médecin consultant à Vichy

Au Professeur Paul COURMONT

Médecin des hôpitaux

Je vous prie, cher maître, de vouloir accepter ici les remerciements si nombreux et l'hommage de reconnaissance que je vous dois pour l'extrême bienveillance que vous m'avez accordée dès mes débuts dans le laboratoire du professeur S. Arloing.

C'est à elle que je suis redevable de l'honneur d'avoir été tour à tour votre préparateur, votre interne et votre chef de travaux, à elle aussi, que je dois les conseils éclairés qui m'ont été d'un si grand secours dans la rédaction de cette thèse.

Au Professeur Jules COURMONT

Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui fut mon premier maître et orienta mes études vers la bactériologie et la médecine expérimentale au cours du semestre où je fus son interne, et de l'année si courte passée dans son laboratoire.

A mon Maître et Président de thèse

Le Professeur Edmond WEILL

Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu s'intéresser à ces recherches pendant le temps où j'eus l'honneur d'être son interne, et qui, si obligeamment, a continué à mettre à ma disposition ses malades et le laboratoire de sa clinique. Qu'il soit assuré de trouver ici l'expression de mon dévouement et de ma reconnaissance.

Au Professeur G. ROQUE

Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

En remerciement de ses témoignages de bienveillante sympathie.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

Messieurs les Docteurs :

VALLAS, agrégé, chirurgien des hôpitaux ;
GANGOLPHE, chirurgien honoraire des hôpitaux ;
VILLARD, agrégé, chirurgien des hôpitaux ;
LANNOIS, agrégé, médecin des hôpitaux ;
PIC, professeur de thérapeutique à la Faculté ;
BARJON, médecin des hôpitaux ;

Internat :

Messieurs les Docteurs :

DURAND, agrégé, chirurgien des hôpitaux ;
BRET, médecin des hôpitaux ;
J. COURMONT, professeur d'hygiène à la Faculté ;
BONNET, médecin des hôpitaux ;
MOLLARD, médecin des hôpitaux ;
P. COURMONT, professeur de médecine expérimentale à
la Faculté ;
WEILL, professeur de clinique médicale infantile ;
ROQUES, professeur de clinique médicale.

A MES MAITRES ET AMIS

Les Docteurs F. ARLOING, MOURIQUAND, FAVRE,
ROCHAIX.

Je tiens à remercier ici Monsieur le Professeur E. WEILL et Monsieur le Professeur Paul COURMONT, sous l'inspiration de qui a été écrite cette thèse et qui m'ont fourni les moyens nécessaires pour mener à bien mes expériences.

Je remercie également pour les observations qu'ils ont bien voulu m'autoriser à publier dans cette thèse, Monsieur le Professeur TEISSIER et Monsieur le Docteur PLAUCHU.

PRELIMINAIRES

Parmi les phénomènes biologiques récents, dont l'actualité se double d'un intérêt de premier ordre, l'hémolyse est de ceux qui se posent au premier plan. Intéressante surtout par le mécanisme qui la produit, et par les réactions si diverses que sa production entraîne dans l'organisme, elle a fait, au récent Congrès de Lyon de 1911, l'occasion de trois rapports qui l'ont envisagée, chacun, à un point de vue particulier. Il semblerait qu'après cela, la question de l'hémolyse dût être épuisée. Au contraire, chaque jour naissent de nouvelles idées, surgissent de nouvelles découvertes qui, creusant de plus en plus le problème et ouvrant de nouveaux chapitres, suscitent de nouvelles recherches.

Aussi, dans le champ si vaste qui nous est offert, nous n'envisagerons que l'hémolyse par les sérums et encore nous restreindrons notre étude à ce qui concerne les hémolysines purement naturelles, c'est-à-dire les substances hémolysantes qui existent naturellement dans le sérum de l'homme sain et de l'homme malade. Nous laisserons donc de côté toutes les hémolysines artificielles, provoquées expérimentalement en injectant soit des glo-

bules rouges, soit des substances chimiques, soit tout autre produit.

Les hémolysines du sérum humain sont de plusieurs ordres. Elles peuvent être dirigées soit contre des globules d'espèces étrangères, ce sont les hétérolysines, soit contre les globules d'un autre individu de même espèce (isolysines) soit contre les propres globules du sujet qui fournit le sérum (autolysines). Les hémolysines sériques, dans certains cas, se fixent rapidement sur les globules dont elles altèrent la résistance : ce sont les hémolysines fixées. On ne peut les mettre en évidence, de ce fait, dans le sérum sanguin, mais on constate indirectement leur présence en cherchant la résistance globulaire que l'on trouve plus ou moins diminuée. Cette diminution arrive à son maximum au cours de certaines anémies et dans les ictères dits hémolytiques. On trouvera dans les excellentes thèses de J. Chalier et de Brulé, et dans les rapports si documentés de Guillaïn et Troisier et de Vidal, Abrami et Brulé, au Congrès de Lyon, toutes les connaissances relatives aux ictères hémolytiques ou mécanisme dont ils relèvent, aux symptômes variés dont ils s'accompagnent. Nous ne nous occuperons pas de ces hémolysines fixées.

Mais parfois les hémolysines restent libres dans le sérum. Pourquoi ? comment ? Ce sont là des questions encore mal élucidées. Il semble que dans bien de ces cas encore mal élucidées. Il semble que fréquemment, en augmentant la résistance de ses hématies. Ce qui paraît à peu près certain, c'est que le passage dans le sang de ces hémolysines, très rapide dans certains cas, où il ne se manifeste alors par aucun phénomène appréciable, peut dans d'autres cas, plus rares il est vrai, s'accompa-

gner de manifestations tangibles et même graves, conséquence d'une présence trop durable du poison hémoly-sant.

Ce sont ces hémolysines libres répandues dans le sang circulant qui feront l'objet de cette thèse. Nous ne prétendons d'ailleurs apporter à cette étude qu'une très minime contribution.

HISTORIQUE

La connaissance des phénomènes hémolytiques, développés par l'action du sérum, que l'on pourrait croire vieille d'un siècle, si l'on ne regarde que le nombre volumineux de travaux qu'ils ont suscités, ne remonte en réalité qu'à peu d'années. Il est nécessaire d'en faire ici l'historique sans distinguer ce qui a trait aux hémolysines naturelles ou provoquées.

Les hémolysines naturelles furent étudiées les premières. C'est à la fin du siècle dernier, en 1875, que simultanément Creite et Landois firent les premiers la constatation des propriétés hétérolytiques des sérums. Ils remarquèrent que la dissolution des hématies pouvait être précédée d'une phase d'agglutination, analogue à celle que l'on observe pour les microbes, et établirent que vis à vis des mêmes globules, des sérums de races étrangères faisaient preuve d'un pouvoir hémolytique certain, mais variable d'intensité suivant les espèces. On remarquait en même temps que les injections de sang défibriné d'animal faites à l'homme dans un but thérapeutique s'accompagnaient parfois d'accidents : Hayem incriminait la dissolution des hématies, Landois, la production d'embolies par des amas de globules rouges agglutinés.

Daremberg, en 1891, montre que le sérum perd son pouvoir hémolytique par le chauffage.

En 1901, Friedenthal reprend les expériences de Landois dont il généralise les conclusions en prouvant que tous les sérums sont hémolysants pour des globules d'espèces étrangères.

On n'avait jusque-là étudié que l'action hémolytique naturelle du sérum, lorsque Bordet, dont les travaux remarquables constituèrent les bases de l'hémolyse artificielle, vint montrer qu'en injectant des globules étrangers à un animal, on pouvait arriver à faire produire à son sérum des hémolysines puissantes dirigées contre les globules de même espèce que ceux qu'on lui injectait, autrement dit, le sang des animaux immunisés devenait, au bout d'un certain nombre d'injections, globulicide pour les hématies qui avaient servi à l'immunisation. Bordet constata que dans le sérum chauffé à $+ 56^{\circ}$, la puissance hémolysante disparaissait, mais qu'on pouvait la faire réapparaître par adjonction de quelques gouttes de sérum frais. Ces réactions étaient spécifiques.

En même temps, Ehrlich et Morgenroth (1899) virent que les globules mis en présence de sérum chauffé à $+ 56^{\circ}$ pouvaient fixer l'anticorps hémolytique, et qu'ensuite lavés et mis en présence du sérum frais normal, ils s'hémolysaient.

Les constituants de l'hémolyse apparaissaient donc nettement dans leur dualité, l'un détruit à $+ 56^{\circ}$ (thermolabile), l'autre résistant à cette température (thermostabile).

Buchner (1901) proposa alors le nom d'alexine pour la substance qui meurt à $+ 56^{\circ}$, tandis que Bordet

appelait sensibilisatrice celle qui résiste. Les noms de complément et d'ambocepteur furent donnés, d'un autre côté, à l'alexine et à la sensibilisatrice par Ehrlich et Morgenroth, qui édifièrent leur théorie dite « des chaînes latérales ».

L'élan était donné. Des travaux apparurent en quantité sur la question. On trouvera notamment, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, une grande partie des travaux de Bordet, qu'il est impossible de rappeler ici année par année et qui constituent la pièce fondamentale, sur laquelle on a pour ainsi dire bâti tout le reste. Nous ferons aussi une mention toute spéciale aux recherches de MM. Camus et Pagniez, Gengou, Besredka et Nolf, qui ont contribué pour une si large part à l'édification des connaissances que nous possédons actuellement sur l'hémolyse par les sérums.

PREMIÈRE PARTIE

LES CONSTITUANTS DE L'HÉMOLYSE

Avant d'étudier une réaction, quelle qu'elle soit, biologique ou clinique, il est nécessaire d'en connaître les constituants. Aussi ferons-nous d'abord l'étude analytique des substances, qui interviennent dans la production de l'hémolyse par les sérums.

Lorsque les propriétés hémolytiques des sérums naturels furent découvertes par Creite et Landois, on crut que l'élément hémolytique était simple, et Büchner, à qui l'on doit cette notion, identifia entièrement les hémolysines naturelles avec l'alexine, nom qui devait être donné par Bordet à la composante thermolabile de la réaction hémolytique. Aussi, pour Büchner, l'alexine déterminait-elle seule l'hémolyse : une fois celle-ci disparue, toute hémolyse devenait en effet impraticable.

L'opinion de Büchner fut immédiatement battue en brèche. En effet, Bordet venait de montrer que pour les hémolysines provoquées par injection de globules étrangers, il y avait nettement deux constituants au lieu d'un seul. Un sérum hémolysant chauffé à $+56^{\circ}$ et mis en présence de globules opposés, était réactivable par addition de sérum frais non hémolytique. Ehrlich et Morgenroth

arrivaient d'autre part à fixer la sensibilisatrice sur des globules en les mettant dans du sérum hémolytique privé d'alexine par le chauffage ; car ensuite, en lavant soigneusement ces globules de façon à les débarrasser de toute trace du premier sérum et en les plaçant au contact de quelques gouttes de sérum frais alexique non hémolytant, ces auteurs obtenaient une hémolyse aussi belle que si elle avait été produite directement par le premier sérum hémolytique lui-même. Cette opération montrait en outre, que sur les deux composants de l'hémolyse sérique, il n'y en avait qu'un de spécifique, la sensibilisatrice.

Ce qui était vrai pour les hémolysines artificielles, l'était-il aussi pour les hémolysines naturelles? Pouvait-on dire par exemple que l'hémolyse de globules de mouton par le sang d'un homme sain relevait des mêmes substances (alexine et sensibilisatrice) que l'hémolyse provoquée artificiellement par un sérum de lapin anti-mouton sur des globules de mouton.

Ehrlich et Morgenroth essayèrent d'établir par de nouvelles expériences qu'il y avait dans ce deuxième cas l'intervention des deux mêmes composants. Mais ils éprouvèrent de la difficulté à faire fixer à 0° la sensibilisatrice supposée par les globules.

Grüber, qui reprit les théories de Büchner, s'efforça alors de démontrer que l'hémolyse naturelle par les sérums ne relevait que de l'alexine. Aussi, la question paraissait de plus en plus confuse, quand Sachs (1904), établit de façon indiscutable qu'il y avait dualité, union d'un anticorps et de l'alexine.

La différence entre les hémolysines naturelles et arti-

ficielles provenait de la puissance inégale des anticorps et surtout de propriétés différentes. C'est ainsi que les globules ne peuvent fixer l'anticorps que lorsqu'ils fixent en même temps l'alexine. Ceci expliquait l'impossibilité de faire fixer aux globules la sensibilisatrice en présence de sérum inactivé à 56°, et les résultats douteux obtenus par Ehrlich et Morgenroth dans leurs essais d'absorption de la même substance à 0°.

Enfin, parmi les anticorps du sérum normal, il y en a qui sont détruits à une température peu élevée et que ce caractère fait nécessairement méconnaître, puisqu'on les supprime en tuant l'alexine.

Nous retiendrons en résumé qu'il n'y a pas de différence entre les hémolysines naturelles et les hémolysines artificielles, et que toutes deux résultent de l'action combinée de l'alexine et d'un anticorps spécifique.

I. — L'ALEXINE OU CYTASE, OU COMPLÉMENT.

L'alexine (Büchner, Bordet) ou complément (Ehrlich), ou cytase (Metchnikoff) est thermolabile, c'est-à-dire détruite à +56°. Pour certains cas, elle est simplement modifiée profondément, sans cesser d'exister. C'est, comme le dit le professeur P. Courmont, la substance bactéricide ou cytolytique normale contenue dans les sérums. Elle agit sur les cellules et les microbes sensibilisés au préalable par l'anticorps spécial à chacun d'eux.

1° *Unité ou pluralité des alexines.*

N'y a-t-il qu'une seule alexine capable de se combiner avec tous les anticorps quels qu'ils soient, ou bien y a-t-il

autant d'alexines différentes que de cellules ou de microbes différents, comme il y a autant de sensibilisatrices ?

Le plus grand désaccord régna à ce sujet dès qu'on eut notion de ce qu'était l'alexine.

Bordet montra avec Gengou que les microbes les plus variés pouvaient absorber l'alexine nécessaire à la destruction d'hématies ou de microbes différents. Il reprit en 1901 la question dans un mémoire sur le mode d'action des sérums cytolytiques et l'unité de l'alexine dans un même sérum. Il vit que lorsqu'on prive un sérum de son alexine au moyen de globules ou de microbes sensibilisés, ce sérum se montre incapable de détruire dans la suite un nouvel élément sensibilisé, car le premier s'est emparé de toute l'alexine. C'est donc toujours la même alexine qui intervient dans la cytolyse et la bactériolyse de n'importe quel élément. L'alexine est une.

Or, pendant ce temps, Metchnikoff en admettait deux (1899) ; Ehrlich et Morgenroth (1900-1901), Neisser (1900), Wechsberg (1901) en admettaient des quantités, chacune répondant à un microbe ou à une cellule donnée.

Pour Metchnikoff il y a deux alexines ou cytases : la macrocytase qui provient du macrophage et a seul un pouvoir hémolytique et cytolytique, et la microcytase qui tient son origine des polynucléaires et a un rôle bactériolytique. L'idée de Metchnikoff est basée sur ces faits observés dans son travail sur la résorption des cellules, que celles-ci sont presque exclusivement phagocytées par les macrophages et que d'autre part, seuls les extraits macrophagiques comme la rate, les ganglions mésentériques, l'épiploon possédant un pouvoir hémolytique. Au

contraire, ces extraits sont dépourvus de toute action microbicide.

A l'appui de cette théorie, Rémy (1903) cherche à infirmer la thèse soutenue par Bordet, au moyen d'expériences faites avec le sérum des rats blancs, et conclut que l'alexine qui dans le sérum du rat blanc préside aux phénomènes bactériolytiques est différente de celle qui intervient dans la dissolution des globules rouges.

Quoi qu'il en soit, l'opinion qui a prévalu, et à laquelle se rallie Nolf est que l'alexine est unique. C'est une substance indifférente, qui a peu d'affinités par elle-même, et qui se combine à n'importe quel anticorps suivant le besoin des circonstances. La réaction de fixation du complément en est une preuve.

2° Nature de l'alexine.

Elle est encore mal connue. Büchner la considère comme un ferment soluble qui a pour mission de détruire les cellules protoplasmiques. Cette notion du complément ferment a été défendue depuis par nombre d'auteurs, notamment par Kiss, qui donne comme preuve de la nature fermentative le fait que l'action du complément est absolument indépendante de sa quantité et qu'elle est influencée par la concentration en sel d'une tout autre façon que les « poisons sanguins ».

Or, comme le fait justement remarquer Nolf, pour admettre l'existence d'un processus enzymatique, il faut pouvoir le caractériser, soit par son agent, soit par ses produits. L'agent, qui est ici l'hémolysine, est un colloïde, mais rien ne dit que ce soit un enzyme. Les produits sont

le stroma globulaire et l'hémoglobine. Or, cette séparation est un phénomène physique. Rien ne permet donc d'admettre l'opinion de Büchner, de Kiss, etc.

Tout ce que l'on sait sur le complément, c'est qu'il est un colloïde, et qu'il peut en réalité se décomposer en deux parties. En effet, si l'on soumet comme Ferrata, du sérum de cobaye à la dialyse dans de l'eau, on obtient un précipité de globuline. Après ablation de ce précipité, le sérum est incapable d'activer un anticorps, et d'autre part le précipité ne le peut pas davantage de son côté. Par contre, la réunion du sérum et du précipité peut après adjonction de sel, permettre la réactivation. Donc le complément est formé d'une substance qui est une globuline, et d'une autre qui est une albumine du sérum.

Brand a appelé la partie qui précipite « chaîne intermédiaire du complément », et la partie dissoute « chaîne non terminal », à cause de l'ordre dans lequel ces deux éléments d'un même composant se fixent sur les globules sensibilisés.

Sachs et Altmann ont essayé d'obtenir la séparation des deux éléments de l'alexine au moyen de l'acide chlorhydrique, Liefmann et Cohn au moyen de CO_2 . Il résulte de leurs travaux et de ceux de Hecker, Fränckel, etc., que cette séparation est difficile à obtenir. Stéfan Muter-milch (1911) a utilisé la dialyse du sérum de cobaye au moyen de sacs de collodion. Il est arrivé aux conclusions fort intéressantes qui suivent :

1° L'inactivation du sérum par le chauffage a pour effet la stabilisation des globulines au point de vue de leur précipitabilité par la dialyse, en effet, au lieu de précipiter au bout d'une demi-heure, comme cela se voit avec

les sérums frais, les globulines dans un sérum chauffé à + 56° ne commencent à précipiter que vers le huitième ou dixième jour.

2° L'inactivation des sérums par le chauffage ne détermine pas la destruction de l'alexine, car *a)* les globulines des sérums inactivés forment avec les chaînons terminaux des sérums frais une alexine active; *b)* les liquides superficiels des sérums inactivés forment souvent une alexine active avec les chaînons intermédiaires des sérums frais; *c)* on arrive parfois à transformer un sérum inactivé en sérum actif en mélangeant le précipité avec le liquide superficiel du sérum chauffé soumis à la dialyse.

Ces considérations montrent donc que l'alexine n'est pas détruite par chauffage à + 56°, mais seulement profondément modifiée.

3° *Origine de l'alexine.*

Si la nature intime de l'alexine est encore peu précise, son origine ne l'est pas moins. On se trouve là encore, en présence d'opinions différentes. Parmi celles-ci, celles d'Ehrlich et de Metchnikoff sont déjà anciennes. La dernière, due aux vues originales de Nolf, a été exposée avec clarté dans son rapport sur « les hémolysines au point de vue expérimental », au Congrès de Lyon.

Pour Ehrlich, toutes les cellules de l'organisme peuvent sécréter des alexines, car on se rappelle que cet auteur admet leur pluralité. Ces alexines tiennent leur variété même de leur origine multiple. Chaque cellule différenciée se défend à sa façon en produisant une alexine

à elle. Ces alexines circulent dans le plasma sanguin dont elles constituent le principe de défense (Salvioli, Max Grüber).

A cette théorie humorale, Metchnikoff en oppose une autre basée sur la phagocytose ; il n'y a que deux espèces d'alexine ou cytases : la macrocytase qui agit contre les cellules et les globules et qui est contenue dans les macrophages ; la microcytase qui est le produit des polynucléaires et a un rôle anti-microbien. Ainsi, les cytases sont de provenance uniquement leucocytaire. Nous avons déjà vu que Metchnikoff avait constaté que seuls les extraits d'organes renfermant des macrophages avaient un pouvoir hémolytique. Gengou dans une étude sur l'origine de l'alexine des sérums normaux conclut que cette substance qu'il a recherchée chez le chien et le lapin, se trouve en plus grande quantité dans les leucocytes polynucléaires que dans le sérum normal du sang. Les leucocytes à un seul noyau n'en renferment que de faibles proportions.

Pour arriver à ces conclusions, Gengou a privé de leucocytes le sérum formé aux dépens du plasma sanguin : il a ainsi constaté que ce sérum avait un pouvoir alexique bien moindre que le sérum normal obtenu par coagulation habituelle en présence de globules blancs. Il en induit que les leucocytes produisent l'alexine et la conservent en eux pendant la vie, tandis que le plasma n'en renferme pas. Ce n'est que lorsque les conditions normales de vie sont modifiées, lorsqu'il y a destruction leucocytaire pendant la coagulation par exemple, que l'alexine passe en liberté dans le sang et sort des globules blancs.

Ces idées sont soutenues par Metchnikoff, Salembeni,

Cantacuzène, Levaditi, etc. Mais Korschun et Morgenroth, Lambotte et Stiénon, Sawtschenko et Bednikoff, Dömeny n'ont pas constaté de pouvoir hémolytique avec les extraits leucocytaires. Bien mieux Donath et Landsteiner leur donnent même un rôle empêchant.

De plus, l'alexine existe aussi bien dans le plasma que dans le sérum. Ceci découle nettement des recherches récentes de Hewlett, de Faloise, de Weinberg et de Aynaud. Là, ne se borne d'ailleurs pas son existence. On l'a mis en évidence dans la lymphe (Bertelli), dans les liquides d'exsudats. Giuca a constaté son absence dans le liquide céphalo-rachidien et Okhubo dans le liquide amniotique. Pour Morro, il y en aurait dans le lait. D'autre part, il n'y a pas de relation entre le nombre de leucocytes et notamment de polynucléaires et la teneur du sang en complément (Falloise et Dubois). Aussi, doit-on accorder à la nouvelle théorie émise par Nolf (1908) le crédit qu'elle tendent à lui faire concéder les très intéressantes expériences auxquelles cet auteur s'est livré récemment.

Il a vu que chez le lapin dont on extirpe le foie, le complément disparaît rapidement du sérum. Ce n'est pas là affaire de traumatisme, ainsi qu'il s'en est rendu compte. Aussi il admet, à la suite d'expériences répétées, que le complément est directement produit par le foie. Ce fait paraît d'autant plus probable, que, comme l'a vu Weinberg, on peut assister chez les malades atteints de lésions graves du foie à une disparition complète ou à une très forte diminution de l'alexine.

Nous devons signaler également les travaux de M^{lle} Fassin et de Müller basés sur le fait que la sécrétion thyroïdienne jouirait du rôle d'exciter les éléments géné-

rateurs de l'alexine. Chez les animaux privés de corps thyroïde, la teneur du sang en alexine baisserait rapidement. M^{lle} Fassin a admis que l'iode pouvait jouer un rôle important dans ces phénomènes, et de fait, en donnant de l'iode aux animaux, elle a pu augmenter le pouvoir alexique de leur sérum.

Müller a constaté que les extraits thyroïdiens en injection sous-cutanée et même en ingestion déterminaient chez le chien une augmentation du pouvoir hémolytique portant à la fois sur l'alexine et les sensibilisatrices et que chez les animaux éthyroïdés, l'administration d'iode arrêta la baisse de l'alexine.

Ces considérations sont très intéressantes, mais elles demandent à être complétées et confirmées.

4^e Résistance et conservation de l'alexine. — Teneur en alexine du milieu sanguin.

La quantité d'alexine renfermée dans le sérum est assez variable. Si l'on compare les recherches de Pagniez et celles de Gaudau, il y en aurait un peu moins dans le sang de l'adulte.

Herbert Kock, Findley, Foa et Næggerath disent qu'à mesure que l'enfant grandit, sa teneur sanguine en alexine augmente.

Pour d'autres, les différences obtenues chez les enfants, tiennent non pas au manque d'alexine, mais à une absence d'anticorps. Nous reviendrons plus loin sur ce point. En tout cas, chez l'adulte, pour un même âge don-

né, et dans des conditions de parfaite santé, il y a des variations du simple au double et davantage.

Pour mesurer exactement la teneur alexique d'un sérum il faut agir sur un sérum frais, débarrassé de ses ambocepteurs, et dans de certaines conditions physiologiques. Le complément tend à disparaître peu à peu du sérum récolté. Au bout de quelques jours on n'en trouve plus. La glacière permet de le conserver un peu plus longtemps et Weinberg cite un cas où il n'assista à la disparition qu'au bout de trente jours.

Massol et Grisez ont étudié en détail la baisse du pouvoir alexique à la glacière. Cette baisse est rapide pendant les premiers jours. Après neuf jours, le sérum ne conserve plus que 12 à 37 p. 100 de sa valeur, et en général après seize jours, le sérum devient pratiquement inutilisable. Le vieillissement n'atténue pas les variations de pouvoir considérable que l'on observe avec le sérum frais. Il s'ensuit qu'il n'y a pas intérêt à garder une alexine fraîche plus de trois à quatre jours.

Personnellement, il nous est arrivé de constater la disparition totale d'une alexine dans un sérum de cobaye, conservé à 10°, au bout de trente-six heures.

D'après Iagn, l'exposition d'un sérum à des rayons radifères détruirait alexine et sensibilisatrice seulement au bout de deux jours.

Grineff a remarqué de son côté qu'en essayant à des époques successives et répétées, sur un système hémolytique, de l'alexine de cobaye, conservée à — 8+8+20 et +38°, il assistait à une disparition très rapide de l'alexine à +38°, tandis qu'aux températures basses, elle se conservait longtemps. Des remarques analogues ont été faites par Morgenroth et Friedlander.

Massol et Navaczinski indiquent un moyen de conserver à l'alexine dans la glacière un pouvoir constant pendant une dizaine de jours : c'est d'ajouter au sérum frais 1/10^e de son volume en eau salée saturée (solution de NaCl à 36 grammes par litre).

On a essayé de conserver le complément à l'état sec. Predtechenski (1911) a vu que l'alexine desséchée dans le vide en présence d'acide sulfurique ne perd qu'une partie de son pouvoir hémolytique et peut donner dans la réaction de Wassermann un résultat très satisfaisant, A l'état de dessiccation, le complément conserverait son énergie hémolytique très longtemps, au moins deux ans et demi.

Stefan Mutermilch a étudié la dissociation de l'alexine dans les vieux sérums inactivés. Il a constaté que les vieux sérums de cobaye subissent un retard de un à quatre jours, moindre par conséquent que pour les sérums inactivés à la chaleur, dans la précipitation des globulines par la dialyse dans les sacs de collodion. De plus, contrairement à ce qui se passe pour les sérums chauffés, ce sont ici les chaînons terminaux qui restent actifs, tandis que les chaînons intermédiaires sont le plus souvent affaiblis ou détruits.

En ce qui concerne les modifications de l'alexine suivant les états physiologiques, Goussew a pu remarquer que la digestion modifiait la teneur en complément d'une façon assez notable dans le sérum. Pareille remarque a été faite postérieurement par Kelling.

Jousset et Paraskevopoulos ont noté que le complément augmentait après les efforts, la course.

L'introduction rapide d'alcool dans l'estomac du lapin fait baisser l'alexine renfermée dans son sang. La fièvre a le même résultat d'après Romanelli, Breton, Massol et Minet.

Au cours des états morbides, de nombreuses recherches ont été faites avec des techniques parfois si différentes, qu'il est difficile de rapprocher les chiffres donnés. Un fait paraît acquis, c'est que même dans les maladies très graves, à l'agonie, l'alexine, quoique généralement diminuée ne disparaît pas complètement du sérum. Les constatations faites sur ce point par Camus et Pagniez ont été confirmées depuis par divers auteurs.

Neisser et Døring, chez vingt malades ont trouvé l'alexine en quantité à peu près égale à celle des individus normaux. Cependant, la plupart des autres auteurs s'accordent à dire que les infections aiguës ou chroniques exercent des modifications certaines dans la teneur alexique des sérums. Chez les enfants, Pacchioni et Moro notent une augmentation du complément au commencement des principales maladies aiguës. Il diminue dans les cas graves; ainsi, dans un cas de scarlatine maligne, dans un cas de tuberculose, la quantité était de deux à quatre fois inférieure à la normale.

Gaudeau n'a constaté d'augmentation nette dans aucune fièvre éruptive de l'enfance.

Chez l'adulte, il résulte des recherches de Goussew, de Halpern, Wenstrand, Jousset et Paraskevopoulos, que dans les infections aiguës la quantité de compléments subit un accroissement au début, pour revenir peu à peu à la normale : cela a lieu dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, le rhumatisme, la grippe, la malaria, etc.

Dans la tuberculose pulmonaire ou pleurale Keutzler dit qu'il y a plutôt diminution; Goussew trouve au contraire une forte augmentation. Romanelli dans un travail récent (1910) et bien ordonné, conclut d'une étude faite sur vingt-deux phthisiques, que la dose d'alexine est augmentée de façon constante et que ce n'est que dans les périodes terminales, à l'approche de la mort que l'on voit l'alexine baisser dans le sang. Le traitement par les sérums bactériologiques ou antitoxiques occasionnerait huit fois sur douze une élévation du pouvoir alexique. Jousset et Paraskevopoulos trouvent aussi que ce pouvoir subit une augmentation d'environ un tiers dans la tuberculose. Au contraire, Breton, Massol et Minet concluent qu'il est impossible d'établir un rapport quelconque entre l'intensité du pouvoir alexique et la tuberculose : chez un même malade on peut constater d'un jour à l'autre des variations considérables, qui tiennent peut-être à la température, mais sont en tout cas indépendantes des variations de l'état pathologique.

Enfin, au Congrès de Lyon, MM. Ferré et Mauriac disent que c'est dans la tuberculose que le pouvoir hémolysant du sérum paraît le plus constamment augmenté : au cours de la tuberculose pulmonaire en particulier, il présenterait une augmentation constante. Ces auteurs, qui ont fait porter leurs recherches sur un grand nombre d'affections diverses, admettent aussi une augmentation habituelle dans la fièvre typhoïde, la grossesse, les cardiopathies asystoliques, les ictères : au contraire il y a diminution dans la plupart des cachexies (néoplasme, cirrhose, diabète) et dans les leucémies. Partout ailleurs, il ne peut y avoir de règle.

Dans la syphilis, l'index alexique est un peu augmenté pour Jousset; il n'est pas modifié pour Bertin.

Dans le cancer, la question est aussi complexe : nous en parlerons plus loin en traitant des hétérolysines.

Les maladies graves du foie s'accompagnent volontiers d'une disparition à peu près complète de l'alexine.

Weinberg prétend l'avoir observée exceptionnellement dans d'autres cas.

Au milieu de tout ce désaccord, il est difficile à l'heure actuelle d'accorder une grande signification à l'index alexique au cours des affections soit aiguës, soit chroniques, et Goussew s'est un peu trop pressé en voulant établir un pronostic sur les variations de la teneur en alexine des sérums pathologiques.

Au reste, si les différents auteurs qui se sont occupés de la question ne concordent pas en leurs résultats, cela doit tenir pour une grande part aux méthodes divergentes dont ils ont fait usage.

En effet, il faut distinguer dans la recherche de l'alexine d'un sérum le pouvoir alexique apparent et le pouvoir alexique réel. Le premier, celui dont se sont servis certains auteurs, n'est autre que l'index hémolytique du sérum frais. Le second est l'index du sérum privé de ses anticorps. Or, il existe une différence notable entre les deux, dans beaucoup de cas.

La recherche de l'index apparent a été faite parfois à l'aide d'une hétérolysine que l'on met en évidence et l'on infère de sa plus ou moins grande intensité à la teneur plus ou moins grande du sérum en complément. Il n'y a pas là de causes d'erreur tant que l'on étudie le sérum d'individus normaux. Mais dès que l'on s'adresse à des

malades, le résultat devient douteux. En effet, le sérum de certains malades, des tuberculeux en particulier, peut renfermer des anticorps isolytiques; à plus forte raison, l'effet s'en fera-t-il sentir sur des globules d'animaux. Il y aura donc dans ces cas, non seulement l'alexine aidée de la sensibilisatrice normale qui agira, mais encore les anticorps hémolytiques spéciaux développés à la faveur de la maladie. Aussi ces derniers fausseront-ils maintes fois les résultats en faisant croire à une augmentation d'alexine, là où il pourra s'agir du contraire.

Certaines recherches échappent à cette critique. Romanelli se servait simplement des sérums de ses tuberculeux pour réactiver un couple hémolytique de lapin-mouton inactivé au préalable. Il n'ajoutait à ce couple que 1/60^e à 1/200^e de cc. de sérum du malade et observait à quelle dose, par rapport à des individus normaux, ce sérum était capable de provoquer une hémolyse complète. Jousset et Paraskevopoulos réactivaient également avec le sérum qu'ils étudiaient un couple formé de globules d'homme et de sérum de lapin anti-humain.

En terminant, voici la statistique de Weinberg concernant l'index alexique de 360 sérums divers. 5 fois l'index égalait 0 (0,1 de sérum ne dissolvait pas 0,1 de globules rouges à 5 %; 18 fois : 1; 40 fois : 2; 20 fois : 3; 243 fois : 4 à 9; 46 fois : 10; 11 fois : 16; 2 fois : 20; 1 fois : 21; 1 fois : 23.

On voit ainsi les énormes différences que l'on peut observer d'un sujet à l'autre, tant chez l'homme sain que chez l'homme malade, sans que la répartition de ce qui relève de l'un ou l'autre soit encore rigoureusement faite. Et le problème est encore rendu très délicat à ré-

soudre par la constatation faite tout récemment par MM. Ferré et Mauriac, de la variation de la teneur alexique du sérum chez un même animal, suivant le lieu où était opérée la prise du sang. C'est ainsi que le sérum du cœur droit est le plus souvent moins riche en alexine et hémolyse moins que celui du cœur gauche. Le sérum de la veine cave inférieure pris au-dessus du foie hémolyse souvent plus fortement que le sérum de la même veine récolté au-dessous du foie. Cette dernière donnée est particulièrement conciliable avec les vues de Nolf sur l'origine hépatique de l'alexine.

Les mêmes auteurs ont reconnu que l'apport du chyle dans le système veineux est une cause de variation du pouvoir alexique hémolysant du sérum, et qu'en général les chiens dont le sérum lactescent est recueilli pendant la digestion font preuve d'un pouvoir hémolytique moindre. Au contraire, dans le sérum recueilli à l'état de jeûne, la teneur en alexine serait élevée.

Il ne semble donc pas que l'on puisse tirer des résultats certains de l'étude de la teneur en alexine des sérums. Soit à l'état pathologique, soit à l'état normal, elle fait preuve d'une si grande diversité et paraît se modifier avec une telle facilité sous l'influence de causes, qui pour la plupart nous échappent encore, que l'on doit se montrer très réservé vis à vis des conclusions, d'ailleurs très opposées, qui ont été successivement proposées par les auteurs.

5° Expériences personnelles sur la destruction du complément par l'agitation.

Nous avons renvoyé ici ce qui concerne nos expériences personnelles sur l'inactivation des sérums par l'agitation, afin de ne pas allonger outre mesure ce qui a trait aux données générales et aux connaissances acquises sur l'alexine. La destruction de l'alexine par l'agitation est un phénomène nouveau, encore peu connu et qui, nous le croyons, n'a pas été étudié en France, car nous n'avons rien trouvé s'y rapportant.

A l'étranger, quelques auteurs s'en sont préoccupés, mais les indications qu'ils donnent sont des plus contradictoires, ce qui doit tenir à la façon différente dont ils ont pratiqué l'agitation : Jacoby et Schütze (1902) ont constaté ainsi que l'agitation d'un sérum de cobaye pendant une heure et demie suffisait à l'inactiver, lorsqu'on pratiquait l'expérience à une température de $+ 37^{\circ}$. A mesure que l'agitation se fait à une température plus basse, il faut plus de temps pour détruire le complément : c'est ainsi qu'à $+ 16^{\circ}$, une agitation de deux heures est restée sans action, une agitation de quatre heures n'a pas produit de résultat complet ; il a fallu six heures pour que la destruction de l'alexine fût entière.

Zeissler (1909) n'a pas été si heureux. Quoiqu'il ait agité pendant quatre heures du sérum de cobaye, il n'a pu assister ni à la disparition du complément, ni à celle de l'ambocepteur. Cependant il est arrivé une fois à inac-

tiver un sérum d'homme d'une façon complète, car ce sérum employé comme alexine pour réactiver un couple hémolytique s'est montré incapable de le faire.

Stühmer (1910) confirme les premiers résultats de Jacoby et Schöltze : le complément est détruit en deux heures à $+38^{\circ}$, tandis que l'ambocepteur n'est pas influencé. Il est détruit même s'il est en présence de l'ambocepteur ou des globules, ce qui est une preuve que l'union complément ambocepteur n'est pas un phénomène chimique.

Enfin, Noguchi et Bronfenbrenner (1911) reprenant les expériences précédentes étudient l'action de l'agitation sur le complément. Ils impriment 40 secousses par minute à des sérums de cobaye, et constatent qu'au lieu de l'heure de Jacoby, des deux heures de Stühmer, il faut bien six heures à $+37^{\circ}$ pour arriver à détruire d'une façon presque complète le complément.

Si au lieu d'une température de $+37^{\circ}$, on agit à une température de $+10^{\circ}$ seulement, un jour entier d'agitation ne provoque qu'une destruction insignifiante. Au contraire, à $+55$, une agitation de trente minutes réduit l'alexine au $1/40^{\circ}$ de son pouvoir. La disparition de cette substance est d'ailleurs irrégulière.

On voit qu'il est difficile d'être fixé exactement sur cette question d'après les données qui précèdent. Il est probable que les auteurs, qui à une même température ont obtenu le plus rapidement la disparition du complément, avaient un appareil à secousses plus puissantes et plus répétées.

Nous avons essayé d'inactiver du complément de cobaye, de chien, de lapin et d'homme. Nous avons pris dix cobayes, très sains et adultes et nous nous sommes servi

de leur sérum à titre d'alexine pour réactiver un couple hémolytique lapin anti-mouton.

D'autre part, nous avons voulu inactiver l'alexine qui constitue une des parties des hétérolysines ou des isolysines. Pour ce, nous avons prélevé à un chien une certaine quantité de sang et nous avons fait agir son sérum, avant et après agitation sur des globules de mouton pour lesquels on sait qu'il est très hétérolytique. Nous avons agi de même pour une hétérolysine de lapin. Enfin, possédant des sérums de malades isolysant fortement les globules d'homme, nous avons essayé sur eux l'action de l'agitation.

Pour tous ces essais, nous disposions d'une agitation extrêmement puissante et rapide, l'agitatrice électrique de MM. S. Arloing et P. Courmont. Elle se compose d'un plateau à casiers où l'on met les ballons renfermant les sérums à inactiver. Ce plateau est mû dans quatre sens différents sur un même plan horizontal. Les changements de direction s'accompagnent d'une secousse brusque qui agite les liquides et se répètent quatre fois pour une seule révolution du plateau. Nous avons imprimé à l'appareil une vitesse de 50 tours par minute, ce qui fait un total de 200 secousses. A cette vitesse, le sérum contenu dans les ballons est projeté en tous sens contre leur paroi, et ne reste jamais immobile dans leur fond.

Ainsi, avec une agitation certainement plus puissante que celle des auteurs précédents nous sommes arrivés à constater qu'il fallait au moins quatre heures pour inactiver une alexine de cobaye, et encore le fait est rare. Généralement il faut davantage. Il y a de grandes variations individuelles à ce sujet.

A. — Le sérum des cobayes mis en expérience fut prélevé aseptiquement par saignée à la carotide, après flambage des poils et désinfection de la peau. Le sang fut recueilli, à mesure qu'il coulait de la plaie, dans des tubes stérilisés. Toutes les épreuves ont été faites également avec des pipettes et dans des tubes en verre sortant de l'autoclave.

Nous avons fait deux séries de cinq cobayes chacune. Ci-joint le tableau concernant la première série : H⁰, pas d'hémolyse; H¹, faible hémolyse; H², hémolyse moyenne; H³, forte hémolyse; H⁴, laquage total.

TABLEAU I.

N ^{os}	CHAQUE TUBE RENFERME : 1 cc. sérum artificiel à 9 ‰. 1 cc. globules mouton dilués à $\frac{1}{10}$. 0,1 sérum lapin anti-mouton. 0,1 alexine de cobaye agitée ou non.					
	Hémolyse après 1 h. d'agita- tion à + 37	Témoin non agité à + 37	Hémolyse après 2 h. 1/2 d'agi- tation à + 37	Témoin non agité à + 37	Hémolyse après 4 h. d'agita- tion à + 37	Témoin non agité à + 37
1	H ³	H ³	H ³	H ³	H ³	H ³
2	H ³	H ³	H ³	H ³	H ³	H ³
3	H ¹	H ¹	H ¹	H ⁴	H ¹	H ³
4	H ³	H ³	H ²	H ²	H ¹	H ³
5	H ¹	H ⁴	H ⁰	H ⁴	H ⁰	H ³

Il est facile de se rendre compte que l'inactivation n'a été complète au bout de quatre heures d'agitation, que pour le sérum du cobaye n° 5. Elle a été presque complète pour deux autres, le n° 3 et le n° 4. Mais les deux premiers n'ont eu absolument aucune modification de

leur pouvoir alexique. Il aurait probablement fallu continuer trois ou quatre heures l'agitation pour arriver à tuer l'alexine, et encore rien ne dit que cela aurait suffi.

L'hémolyse s'accomplissait normalement avec les mêmes sérums employés comme témoins.

Dans la seconde série de cobayes, nous avons essayé à l'instigation de M. le professeur P. Courmont, l'effet de l'agitation simultanément dans le vide et comme dans les précédentes expériences, en flacons renfermant de l'air. Il était en effet curieux de voir si la disparition progressive de l'alexine n'était pas un simple phénomène d'oxygénisation.

Pour ce, nous avons divisé notre sérum de cobaye en trois parties : l'une destinée à servir de témoin, l'autre destinée à être agitée dans le vide, la dernière destinée à être agitée à l'air. Afin de pouvoir comparer exactement les effets de l'agitation, nous avons fait faire pour l'expérience à vide des flacons identiques à ceux qui nous servaient habituellement. Il n'y a donc pas eu de différence d'agitation tenant ou contenant.

Il n'y en a pas eu davantage tenant au contenu, car la quantité de sérum placée dans les ballons fut la même pour tous. Enfin, tous les ballons de cette expérience, furent agités ensemble, le même temps. Or, nous avons obtenu des résultats différant sensiblement.

Tandis que par l'agitation à l'air, nous arrivions à atténuer ou à faire disparaître l'alexine des sérums de cobaye, par l'agitation dans le vide nous n'obtenions presque pas de modification de la teneur en alexine. Le tableau 2 l'indique suffisamment,

TABLEAU II

COBAYE	CHAQUE TUBE RENFERME :		
	1 cc. sérum artificiel à 9 ‰. 1 cc. globules mouton à $\frac{1}{10}$. 0,1 alexine de cobaye agitée ou non. 0,1 sérum lapin anti-mouton.		
N ^{os}	Sérum cobaye agité à l'air à +37° pendant 5 heures	Témoin non agité à +37°	Sérum cobaye agité dans le vide à +37° pendant 5 heures
1	H ²	H ³	H ³
2	H ²	H ³	H ^{2.3}
3	H ¹	H ³	H ²
4	H ⁰	H ³	H ²
5	H ⁰	H ³	H ²

Il a fallu cinq heures pour inactiver deux sérums (un essai fait une heure auparavant montrait encore des traces d'hémolyse). Les sérums des cobayes 1 et 2 hémolysaient aussi fortement après quatre heures d'agitation que les sérums témoins des mêmes animaux ; ce n'est qu'au bout de cinq heures que la diminution de l'alexine a été nette. On peut donc sans exagérer dire qu'un minimum de quatre heures dans les conditions d'agitation où nous nous sommes placés est nécessaire pour inactiver de l'alexine de cobaye.

Mais tels ne sont plus les résultats en agitant dans le vide. Nous n'avons obtenu qu'une très légère diminution de l'alexine. Il est néanmoins constant que nous avons observé cette diminution.

De là, on peut, semble-t-il, logiquement admettre que le fait de l'inactivation d'un sérum par agitation relève

de deux processus : un phénomène purement mécanique et un phénomène d'oxygénisation, ce dernier étant prépondérant.

Il est même possible, qu'en définitive, tout se ramène à cette dernière cause, car il est difficile d'agiter dans le vide absolu, et la légère diminution d'alexine que nous avons observée, tenait peut-être à la persistance de traces d'oxygène dans les flacons agités.

B. — Le même effet a été observé sur des hétérolysines de chien agissant sur des globules de mouton et de lapin agissant sur des globules d'homme.

a) Sérum de chien.

CHAQUE TUBE RENFERME		
0,5 cc. sérum artificiel à 9 ‰.		
0,1 sérum chien diversement traité.		
0,5 globules mouton dilués à 1/10.		
Sérum normal de chien à + 37° (témoin)	Sérum de chien agité dans le vide à + 37° pendant 4 heures	Sérum de chien agité à l'air à + 37° pendant 4 heures
H ⁴ en 10 minutes	H ² en 30 minutes	H ⁰ en 30 minutes

Ce même sérum de chien s'est montré après agitation à l'air incapable de réactiver un couple hémolytique, tandis qu'après agitation dans le vide, il occasionnait avec ce même couple une hémolyse moyenne.

b) Sérum de lapin.

Ici, la différence entre les deux modes d'agitation a été encore plus sensible :

L'agitation dans le vide a été sans effet.

CHAQUE TUBE RENFERME :		
0,2 cc. de sérum artificiel. 1 goutte de globules humains lavés purs. 0,3 sérum de lapin.		
Sérum normal de lapin à + 37°	Sérum agité à l'air à + 37° pendant 4 heures	Sérum agité à vide à + 37° pendant 4 heures
H ³ en 30 minutes	H ⁰ en 30 minutes	H ³ en 30 minutes

C. — D'identiques essais ont été pratiqués sur des sérums isolytiques. Nous rapportons ici deux expériences typiques .

a) Sérum isolytique de malade hémophile.

CHAQUE TUBE RENFERME :			
0,3 cc. de sérum artificiel à 9 ‰. 0,3 de sérum du malade diversement traité. 2 gouttes de globules rouges humains lavés purs.			
Sérum normal à + 37°	Sérum agité à l'air à + 37° pendant 4 heures 7 heures		Sérum agité à vide à + 37° pendant 7 heures
H ³ en 30 minutes	H ³ en 30 minutes	H ⁰ en 30 minutes	H ² en 30 minutes

L'agitation a dû être prolongée très longtemps, pour obtenir la destruction de l'alexine. Ceci prouve qu'il y a de grande différence entre les sérums.

b) Sérum isolytique de malade urticariën.

CHAQUE TUBE RENFERME :		
0,3 cc. sérum artificiel à 9 ‰.		
0,3 sérum du malade diversement traité.		
2 gouttes globules humains de résistance normale, lavés et purs.		
Sérum isolytique conservé à + 37° comme témoin	Même sérum agité à l'air à + 37° pendant 4 heures	Même sérum agité dans le vide à + 37° pendant 4 heures
H ¹ en 30 minutes	H ⁰ en 30 minutes	H ² en 30 minutes

Ici encore, résultat très net : disparition de l'alexine en quatre heures par agitation à l'air, diminution de moitié seulement par agitation dans le vide.

Agitation comparée des sérums à l'air, dans l'oxygène et dans le vide.

Si l'oxygénisation est le fait prépondérant dans la disparition de l'alexine par l'agitation à l'air, plus on agite les sérums dans un milieu oxygéné, plus cette disparition deviendra rapide.

Il était donc indiqué de pratiquer l'agitation de sérums comparativement, dans le vide, à l'air et dans l'oxygène. Pour ce, nous avons essayé d'abord un sérum hétérolytique de chien destiné à agir sur des globules de poule, qu'il hémolysait fortement en dix minutes à + 37°.

Les trois ballons ont été agités ensemble dans les mêmes conditions à la même température. Le ballon renfermant de l'oxygène pur avait été soudé à la lampe après avoir fait le vide, puis introduit de nouveau gaz. Cette expérience a nettement mis en évidence le rôle de l'oxydation dans la disparition de l'alexine.

CHAQUE TUBE RENFERME :			
10 gouttes de sérum de chien diversement traité. 1 goutte de globules de poule lavés, dilués à $\frac{1}{2}$			
Nature du sérum	Hémolyse à + 37° après une période de :		
	3 heures	5 heures	6 h. 30 m.
Sérum témoin à + 37°.	H ⁴	H ⁴	H ⁴
Sérum agité à l'air à + 37°. . . .	H ⁴	H ³	H ⁰
Sérum agité dans le vide à + 37°.	H ⁴	H ⁴	H ^{2.3}
Sérum agité dans l'oxygène à + 37°	H ⁰	—	—

Donc, ce sérum de chien ne renfermait plus d'alexine au bout de trois heures d'agitation dans l'oxygène, alors qu'agité à l'air pendant le même laps de temps, il était encore aussi hémolysant qu'au début. Ce n'est qu'au bout de six heures et demie d'agitation à l'air qu'on a pu obtenir l'inactivation. A ce moment, le même sérum agité dans le vide hémolysait encore très fortement.

Pour confirmer cette première expérience, nous avons recherché l'inactivation d'autres sérums dans les mêmes conditions de comparaison. Nous rapportons ici deux tableaux, le premier concerne une alexine mixte formée par le mélange du sérum frais de cinq cobayes. Nous avons vu déjà que l'alexine de ces animaux est souvent très résistante, puisqu'une agitation de cinq heures à l'air habituellement reste sans effet marqué (voir les deux premiers tableaux). Ici nous avons poursuivi l'agitation sous tous ses modes jusqu'à inactivation presque complète, même dans le vide, c'est-à-dire pendant douze heures.

CHAQUE TUBE RENFERME :				
1 cc. de sérum à 9 ‰.				
1 cc. de globules de mouton à 5 ‰.				
0,1 d'alexine de cobaye diversement traitée.				
0,1 de sérum lapin anti-mouton dilué à $\frac{1}{50}$.				
Nature de l'alexine de cobayes	Hémolyse à 37° après une période de :			
	4 heures	6 heures	8 heures	12 heures
Alexine témoin à + 37° . . .	H ⁴	H ⁴	H ⁴	H ³
Alexine agitée à l'air à + 37°	H ⁴	H ⁴	H ⁴	H ⁰
Alexine agitée dans le vide à + 37° .	H ⁴	H ⁴	H ⁴	H ¹
Alexine agitée dans l'oxygène à + 37°	H ⁴	H ⁰	—	—

Cette alexine mixte de cobayes était exceptionnellement résistante. D'autre part, on peut être étonné du fait qu'au bout de douze heures, l'alexine renfermée dans des ballons à vide ait à peu près disparu. Nous faisons remarquer qu'aucun examen n'a été pratiqué entre huit heures et douze heures d'agitation, et que lorsque le dernier examen a été fait, il était infiniment probable que l'alexine avait disparu déjà depuis un heure ou deux du sérum agité à l'air.

Mais ce fait montre également que dans le vide où nous agissons, nous pouvons admettre qu'au bout d'un temps très long d'agitation, les sérums peuvent cependant être inactivés. Cela tient ou à une oxygénisation par les traces d'air restant dans les ballons, ou à l'action purement physique produite par les secousses sur les sérums. Il ne nous a pas été donné de faire encore d'une façon exacte la part qui revient à chacun de ces processus dans l'agitation dans le vide.

Notre second tableau concerne une alexine de sérum d'homme. Comme précédemment elle nous a servi à réactiver un couple hémolytique. Voici nos résultats; ils concordent parfaitement avec les autres.

CHAQUE TUBE RENFERME :		
1 cc. de sérum à 9 ‰.		
1 cc. de globules de mouton dilués à 5 ‰.		
0,1 d'alexine diversement traitée.		
0,1 de sérum de lapin anti-mouton à 1/50.		
Nature de l'alexine humaine	Hémolyse à + 37° après une période de :	
	4 heures	6 heures
Alexine témoin à + 37°.....	H 4	H 4
Alexine agitée à l'air à + 37°.....	H 3	H 0
Alexine agitée dans le vide à + 37°.	H 4	H 2.3
Alexine agitée dans l'oxygène à + 37°	H 0	—

En résumé, il faut admettre que l'alexine peut disparaître des sérums après une période moyenne d'agitation à l'air, variant de quatre à sept heures. Il y a de grandes différences suivant les espèces et les individus. Cette disparition de l'alexine relève surtout d'un processus d'oxygénisation. Mais il paraît jusqu'à présent que le phénomène physique de l'agitation n'est pas dépourvu totalement d'action par lui-même, la diminution lente mais progressive de l'alexine dans les sérums agités dans le vide, relevant probablement, pour une part encore non déterminée, de ce mécanisme (1).

(1) L'étude de l'inactivation des sérums par l'agitation a fait l'objet de plusieurs communications à la Société de biologie. Voir à ce sujet P. Gourmont et A. Dufourt. C.R. Société de Biologie, juin 1912.

II. — SENSIBILISATRICE.

1° Généralités.

Nous avons vu précédemment qu'il résultait des travaux d'Ehrlich et Morgenroth, de Sachs, que les hémolysines naturelles des sérums étaient dues à l'action de l'alexine aidée d'une sensibilisatrice et non comme le voulaient Büchner et Grüber à l'action de l'alexine seule.

Il y a des quantités de sensibilisatrices, alors qu'il n'y a qu'une alexine. Elles font partie du groupe des anticorps. Leurs principales caractéristiques sont donc de résister à une température de $+ 56^{\circ}$ prolongée une demi-heure, et de s'adresser uniquement à la cellule contre laquelle elles doivent agir. Autrement dit, les sensibilisatrices sont thermostables et spécifiques.

Ces deux caractères sont-ils absolus ? Des travaux récents paraissent les avoir ébranlés tant soit peu. En ce qui concerne la thermostabilité des hémolysines naturelles, Weinberg a vu que le chauffage à $+ 56^{\circ}$ pouvait les faire disparaître dans la proportion de 50 à 80 % dans certains sérums. De plus, les études de Frouin et Lisbonne, de Meyer ont prouvé que l'on pouvait obtenir des hémolysines artificielles non spécifiques en injectant des substances étrangères aux globules ou même des corps chimiquement définis.

Les sensibilisatrices meurent lorsqu'on les expose à une température prolongée de 0° . A la température normale, elles se maintiennent en activité beaucoup plus longtemps que l'alexine.

D'après Halbran et Landsteiner, Sachs, Polano, ce

sont ambocepteurs hémolytiques et non l'alexine qui manque dans le sérum du nouveau-né. Gewin dit que les ambocepteurs augmentent à mesure que l'enfant croît en âge. Le sérum du nouveau-né ne renferme pas d'ambocepteurs pour les globules de mouton. Chez les enfants nourris artificiellement, ils apparaissent vers le septième mois, tandis que chez les enfants élevés au sein on ne les voit apparaître qu'à partir du neuvième. Les maladies ont la même influence que l'allaitement artificiel, mais l'auteur fait remarquer que allaitement artificiel et maladies sont deux choses qui coexistent si souvent, que, de fait, il devient difficile de savoir lequel de ces deux facteurs doit être mis en cause de préférence dans l'apparition plus précoce des ambocepteurs hémolytiques.

Chez l'adulte, les ambocepteurs hémolytiques sont abondants et en nombre illimité. Artificiellement un animal injecté avec une seule espèce de globules acquiert une sensibilisatrice dirigée contre cette espèce de globules. S'il est préparé avec plusieurs espèces de globules, il aura dans son plasma des sensibilisatrices distinctes pour chacun d'eux. Naturellement, on peut admettre, d'après les données de Sachs que si un sérum non préparé est hémolysant pour des globules quelconques, c'est qu'il contient un anticorps hémolytique naturel dirigé contre eux. Ainsi, le sérum humain est naturellement hémolytique pour les globules de lapin, et inversement. Le sérum de chien est naturellement hémolytique pour un très grand nombre d'animaux.

Les hémolysines naturelles de l'homme ou de l'animal bien portant sont en somme des hétérolysines, c'est-à-dire qu'elles s'adressent à des globules de races étran-

gères. Mais, à l'état pathologique, il peut apparaître en outre des hétérolysines qui sont fréquemment augmentées, des isolysines, c'est-à-dire, des substances hémolytantes pour les globules de même race, ou même des autolysines, hémolysantes pour les globules du sujet lui-même.

2° Rapport entre l'alexine et la sensibilisatrice au point de vue de l'hémolyse.

Comme l'a écrit Weinberg, il n'y a pas dans un sérum de rapport constant entre la quantité d'alexine et celle d'ambocepteurs. Un sérum renfermant peu ou point d'alexine peut être très riche en ambocepteurs. Quelles conséquences cette différence de composition du sérum peut-elle avoir au point de vue de l'hémolyse ?

Cette question a fait, en 1905, l'objet de trois études à peu près simultanées de Mioni, Frédérik Gay et Rémy.

Mioni qui a étudié chez le bœuf et le chien les hémolysines naturelles, les seules dont nous nous occupons, trouva qu'en variant expérimentalement les rapports entre la sensibilisatrice et l'alexine on obtient les résultats suivants :

a) En présence d'un excès de sensibilisatrice, l'hémolyse est proportionnelle à la quantité d'alexine.

b) En présence d'un excès d'alexine, l'hémolyse est proportionnelle à la quantité de sensibilisatrice.

c) Lorsque l'alexine n'est pas en excès, on peut augmenter l'effet hémolytique en augmentant progressivement la dose de sensibilisatrice. Mais, au delà d'une cer-

taine limite, l'addition de nouvelles quantités de sensibilisatrice diminue l'effet hémolytique.

d) De même, lorsque la sensibilisatrice n'est pas en excès, l'alexine renforce l'effet hémolytique jusqu'à une certaine limite, au delà de laquelle l'hémolyse diminue. Mais l'action adjuvante de l'alexine est moins considérable que celle de la sensibilisatrice.

Frédéric Gay admet aussi qu'en présence d'une dose minime d'alexine, l'hémolyse ne peut se produire que si la sensibilisatrice n'est pas en excès. Dans le cas contraire, l'hémolyse n'a pas lieu, car il y a, selon lui, une véritable déviation de l'alexine par la sensibilisatrice. Les recherches de Rémy l'ont conduit à des constatations à peu près identiques.

Pour Rodet et Fabre (1911), il peut y avoir une sorte de suppléance, de la sensibilisatrice et de l'alexine dans les sérums hémolytiques, c'est-à-dire « que l'alexine en concentration suffisante peut dissoudre des globules chargés seulement d'une faible dose de sensibilisatrice dans le même temps qu'elle le fait en moindre concentration pour le même nombre de globules fortement sensibilisés. » Cette suppléance ne se fait pas suivant des proportions définies régulières et à partir d'un certain taux d'abaissement, l'alexine ne peut plus être suppléée par la sensibilisatrice.

Maintenant que nous connaissons les deux constituants de l'hémolyse par les sérums, nous pouvons aborder cette hémolyse elle-même dans sa nature, son mécanisme, ses manifestations.

DEUXIEME PARTIE

HÉMOLYSE ET ANTI-HÉMOLYSE

CHAPITRE PREMIER

I. — L'HÉMOLYSE EN ELLE-MÊME

L'hémolyse par les sérums est distincte de toutes les autres espèces d'hémolyse par son mécanisme bien spécial. Trois théories se trouvent aux prises pour l'expliquer.

Théorie de Büchner.

L'hémolyse est le résultat d'une fermentation. Le ferment est ici l'alexine, ferment soluble qui a pour fonction de détruire les éléments protoplasmiques, identifiable avec l'alexine du sérum.

Nous avons vu les reproches que Nolf adresse à cette théorie. Nous n'insisterons pas.

Théorie de Bordet.

C'est l'alexine qui produit l'hémolyse, mais elle a besoin que les globules soient auparavant préparés par

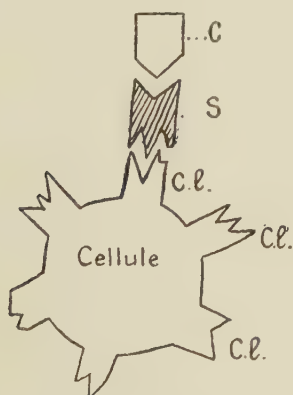
l'action de la sensibilisatrice. Cette dernière, qui est spécifique, agit comme un mordant, et c'est seulement lorsqu'elle a impressionné l'élément qui doit être détruit, que l'alexine agit. Car l'alexine est une force aveugle, qui seule, n'a aucune tendance à s'attaquer aux cellules.

Théorie d'Ehrlich et de Morgenroth.

L'hémolyse n'est pas un phénomène humoral. C'est une combinaison chimique entre le protoplasme du globe d'une part, l'alexine et l'ambocepteur d'autre part.

Toute sensibilisatrice (S.) peut être considéré comme un corps chimique à deux pôles, l'un qui s'unit au complément

(C.) l'autre qui s'unit au protoplasme (P). Cette union au protoplasme se fait au moyen de ce qu'Ehrlich appelle les chaînes latérales (C.l.).

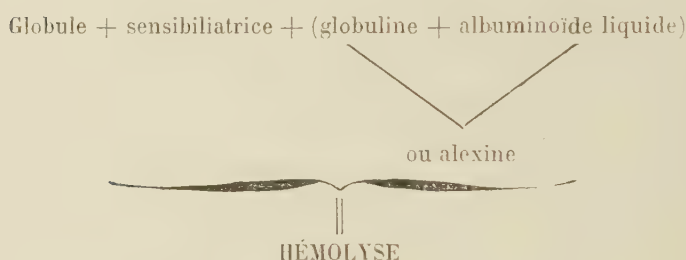


Ehrlich suppose en effet que toute cellule a en plus de son noyau central une série de bras récepteurs, porteurs de chaînes latérales, qui sont destinées

aux échanges avec l'extérieur. C'est par ces chaînes qu'en temps normal se fait la nutrition de la cellule, et qu'elle entre en rapport avec les divers ambocepteurs du milieu sanguin. Si une de ces chaînes peut s'adapter à une sensibilisatrice hémolytique (telle une clef dans sa serrure), l'hémolyse se produit immédiatement, à condition que l'autre pôle de la sensibilisatrice soit chargé de complément.

Quoi qu'il en soit, il y a un fait certain dans l'hémolyse par les sérums, c'est qu'à son origine se trouve une fixation par les globules de deux colloïdes, la sensibilisatrice d'abord, puis l'alexine. Comme l'ont montré Arrhenius et Morgenroth, cette fixation est irréversible, une fois qu'elle est totale.

Poussant plus loin l'étude du phénomène, Brand a vu que, dans la fixation de l'alexine, c'était la constituante précipitable ou globuline (chaînon intermédiaire du complément) qui s'unissait la première aux globules sensibilisés. La constituante liquide (chaînon terminal) se fixait ensuite. On a donc finalement le schéma suivant :



La nature intime de cette union est considérée par Noll comme une coagulation de l'anticorps et du complément sur l'hématie. De cette coagulation résulte l'hémolyse. Dans ce phénomène, c'est le stroma de l'hématie qui est plus particulièrement intéressé. La coagulation se fait sur lui, car l'on peut provoquer la formation d'anticorps chez un animal en lui injectant non des hématies complètes, mais seulement leur stroma.

Ces données générales sur l'hémolyse et ses constituants étant bien établies, comment peut-on reconnaître

une hémolysine dans un sérum normal ou pathologique?

On recherchera les phénomènes suivants :

1° Disparition de l'alexine par le chauffage à $+56^{\circ}$ pendant une demi-heure au bain-marie. L'addition de globules dans un sérum ainsi traité ne détermine aucune hémolyse.

2° Essai de réactivation du même sérum chauffé par addition de quelques gouttes de sérum frais non hémolysant, et servant ici d'alexine. Le sérum peut alors hémolyser. Nous verrons ce qu'il faut penser des cas où l'hémolyse n'a pas lieu.

3° Destruction de la sensibilisatrice à $+ 66^{\circ}$.

4° Inactivité et disparition de la sensibilisatrice à 0° , si l'on maintient cette température pendant une vingtaine d'heures.

Il est inutile de chercher à fixer la sensibilisatrice sur les globules, indépendamment de l'alexine. Sachs a montré que les ambocepteurs hémolytiques naturels ne pouvaient se fixer qu'en présence du complément.

CHAPITRE II

ANTIHEMOLYSE

Les premières recherches qui aient été faites sur les antihémolysines remontent à 1901.

Neisser et Döring, Müller, Camus et Pagniez virent qu'en additionnant un sérum hémolysant avec du sérum privé d'alexine par chauffage à $+56^{\circ}$, en empêchait, ou tout au moins en diminuait considérablement l'hémolyse. Si la quantité de sérum chauffé est supérieure à celle du sérum frais, l'hémolyse est le plus souvent impossible. Ainsi, le chauffage du sérum à $+56^{\circ}$, le rendait antihémolytique. On admit qu'il y avait de ce fait production d'une antihémolysine capable de s'opposer aux hémolysines du sérum frais et de les neutraliser lorsqu'elle se trouve à dose suffisante. L'antihémolysine ainsi obtenue varie d'intensité suivant les sérums; elle peut même manquer complètement.

Ces considérations s'appliquent non seulement au sérum humain, mais à tous les sérums d'animaux. Camus et Gley ont ainsi constaté que le sérum d'anguille, dont le pouvoir globulicide est intense, peut, après chauffage à $+58^{\circ}$ pendant quinze à vingt minutes, devenir antihémolysant.

En chauffant les sérums à $+56^{\circ}$, on pouvait se demander si l'on ne modifiait pas les propriétés de l'alexine au lieu de faire apparaître une anti-hémolysine, ou bien si l'antihémolysine formée n'était pas due à une simple mutation de l'alexine.

Or, si des sérums très abondants en alexine peuvent donner lieu après chauffage à des antihémolysines puissantes, par contre, il est de ceux-ci qui ne font preuve d'aucun pouvoir antihémolytique. Il n'y a pas de rapport entre le pouvoir alexique du sérum frais et le pouvoir antihémolytique du même sérum chauffé, ce qui devrait exister si l'antihémolysine provenait de l'alexine.

Cette propriété antihémolytique du sérum chauffé se manifeste non seulement pour les hétérolysines, mais aussi bien en ce qui concerne les isolysines. Camus et Pagniez l'ont parfaitement mis en évidence. Voici deux cas où nous l'avons cherché.

I. — **Sérum isolytique** (*Streptococcie mortelle*)

Sérum normal	Sérum chauffé	Globules rouges	H
10 gouttes	0 goutte	2 gouttes	H ⁴
10 —	4 —	—	H ³
10 —	8 —	—	H ²
10 —	10 —	—	H ¹

II. — **Sérum isolytique** (*rougeole*)

Sérum normal	Sérum chauffé	Globules rouges	H
10 gouttes	0 goutte	2 gouttes	H ²
10 —	4 —	—	H ¹
10 —	8 —	—	H ⁰

Dans le premier cas, où l'isolysine était puissante, il aurait fallu arriver à mettre en face du sérum frais une dose supérieure de sérum chauffé pour annihiler son action hémolytique. Mais dans le second cas, le pouvoir isolytique naturellement faible a disparu avec un peu de sérum chauffé. Il semble donc que plus une isolysine est faible, plus son effacement en présence de doses croissantes de sérum chauffé soit rapide. Il est possible que pour des isolysines peu actives, une même dose de sérum chauffé soit plus riche en antihémolysine que le sérum à l'état frais ne l'est en isolysine. De là la difficulté de réactiver de pareils sérums après chauffage.

Nous avons, au cours de nos recherches sur l'inactivation des sérums par l'agitation, été naturellement conduit à rechercher si la disparition de l'alexine s'accompagnait là aussi d'apparition d'antihémolysine, et nous avons pu constater combien différents étaient à ce point de vue les sérums inactivés par chauffage et les sérums inactivés par agitation.

Chez ces derniers, on peut, d'une façon générale, admettre que l'agitation ne donne naissance à aucune propriété antihémolytique, lorsqu'elle a été suffisamment prolongée pour causer la destruction de l'alexine, ou tout au moins son inefficacité.

Les expériences auxquelles nous nous sommes livré ne laissant aucun doute à cet égard. On conçoit toute l'importance qu'il peut y avoir dans ce fait d'allure banale en apparence. Nous ne nous proposons pas, d'ailleurs, d'étudier ici les conclusions auxquelles il pourrait nous mener, concernant la constitution des hémolysines naturelles. Nous préférons renvoyer tout ceci un peu plus

loin, lorsque nous discuterons l'origine et la nature des isolysines. On voudra bien se reporter à cet endroit.

L'action antihémolytique d'un sérum peut être aidée par des phénomènes d'un autre ordre, se rapportant à l'agglutination des hématies.

Soit 11 gouttes de globules humains mis en présence d'un sérum isolysinant chauffé, provenant d'un rougeoleux. Ce sérum est réactivé dans un tube avec du sérum frais humain non agglutinant et, dans un autre, avec un sérum humain agglutinant fortement, mais non lytique. Les résultats notés au bout d'une demi-heure sont les suivants :

Sérum chauffé 10 gouttes	{	+ 4 gouttes sérum h. aggl., + 2 gouttes globules rouges = H ¹ .
		+ 4 gouttes sérum h. non aggl., + 2 gouttes globules rouges = H ² .
Sérum chauffé 15 gouttes	{	+ 8 gouttes sérum h. aggl., + 2 gouttes globules rouges = H ^{0.1} .
		+ 8 gouttes sérum h. non aggl., + 2 gouttes globules rouges = H ² .

Il est probable que l'hémolyse plus faible observée dans les deux tubes renfermant du sérum humain frais agglutinant est due à la présence d'agglutinine qui, en agglomérant les globules, diminue la surface de contact sur laquelle peut agir l'hémolysine. Ce résultat est encore plus net si on laisse les globules séjourner un certain temps dans le sérum chauffé avant d'ajouter l'alexine fraîche, le sérum chauffé étant lui-même agglutinant. Toutes les fois que l'on a affaire à un sérum isolytique, on peut, comme l'a bien vu Moss, déceler en lui des isoagglutinines; elles agissent avant ou en même temps que

l'anticorps hémolytique, mais résistent au chauffage à $+56^{\circ}$.

La question des antihémolysines a été développée à un autre point de vue, par Besredka (1901). Il met en présence divers sérums humains privés d'alexine par chauffage, des globules humains et un sérum antihumain. Il constate que l'addition au couple hémolytique de sérum humain chauffé diminue ou empêche l'hémolyse, suivant les cas. Ce pouvoir antihémolytique disparaît à $+67^{\circ}$ - 68° . Il est spécifique, en ce sens qu'il ne s'adresse à des globules d'homme que s'il provient de sérum d'homme. Autrement dit, le sérum humain possède un pouvoir antihémolytique vis-à-vis de l'hémolysine humaine.

Le même pouvoir peut être mis en évidence chez les animaux par des procédés identiques.

D'une façon plus générale, le sérum exerce encore un pouvoir antihémolytique, non plus spécifique, et du à une antihémolysine donnée, mais indifférent pour ainsi dire. Ce pouvoir, dit « antagoniste » par Pfeiffer et Friedberger, Sachs, Berdet, a été vu pour la première fois en 1901 par Müller, qui constata que des globules quelconques soumis à l'action d'un couple hémolytique étaient moins vite détruits si, au lieu de les diluer dans du sérum physiologique, comme on le fait habituellement, on les diluait dans un sérum chauffé.

Muir et Browning (1906), Lieberman et Fenivessy (1901) revinrent sur ce fait. Pour Muir et Browning, le sérum est antagoniste parce qu'il met obstacle à la fixation de l'alexine sur les éléments sensibilisés. Cet obstacle est cependant impuissant dans deux cas : si la sensibilisation des globules rouges est très forte, et si l'on favorise l'ab-

sorption de l'alexine par les globules en ajoutant du sérum physiologique.

Sachs propose une autre explication : pour lui, le sérum chauffé agit comme cause empêchante, parce qu'il renferme des ambocepteurs inutilisés, lesquels, se trouvant en présence de l'alexine du couple hémolytique, se mettent en devoir de l'absorber immédiatement.

Bordet et Parker Gay ont établi, au moyen de nombreuses expériences, que l'opinion de Muir et Browning s'appliquait bien à la réalité des choses. Le sérum, dans ces cas-là, n'empêche pas la sensibilisation des globules; il ne rend pas les globules réfractaires à l'hémolyse et n'altère pas l'alexine. Mais il empêcherait l'adhésion moléculaire de l'alexine sur les globules sensibilisés en la maintenant au sein du milieu dans un état d'équilibre plus stable que celui où elle se trouve, lorsqu'on se sert de solutions salées au lieu de sérum chauffé. En somme, et pour conclure, un sérum, comme le dit Bordet, « qu'il soit normal ou obtenu par immunisation, peut être doué de pouvoir sensibilisateur à l'égard des globules rouges et, par conséquent, provoquer l'absorption d'alexine, mais en tant que sérum, *il produit un effet opposé qui contrarie cette fixation*. Ces deux influences contraires se combattent, et le pouvoir antagoniste sera d'autant plus manifeste que le sérum sensibilise plus faiblement ».

Jusqu'ici, nous avons surtout envisagé les antihémolysines du sérum chauffé. Il en existe aussi dans les sérums frais.

Les globules rouges se conservent mieux dans les sérums spécifiques que dans n'importe quel sérum, grâce à une sensibilisatrice qui leur est propre. Un sérum hu-

main protégera des globules humains contre l'action d'un couple hémolytique, mieux que tout autre sérum ou une solution physiologique.

Un sérum frais qui est dépourvu d'alexine, comme on l'a vu dans de très rares cas, à l'agonie ou dans les affections graves du foie, peut cependant renfermer des substances antihémolytiques. Weinberg a constaté que les troubles hépatiques graves, en même temps qu'il s'accompagnaient de disparition d'alexine, s'accompagnaient aussi d'augmentation d'antihémolysine.

Nolf a admis que le foie, outre son rôle de générateur ou complément, produit des antilysines qui, à l'état normal, arrêtent l'action des autolysines engendrées dans la rate, sous l'influence de la destruction journalière des hématies. Ces antilysines existant en quantité sensiblement constantes chez tous les animaux, ne sont douées d'aucune affinité spécifique pour tel ou tel antigène. Précipitables par l'alcool, et détruites à $+90^{\circ}$, elles seraient de nature protéique. Comme l'alexine, mais moins rapidement, elles disparaissent peu à peu dans les sérums conservés.

TROISIEME PARTIE

LES HÉMOLYSINES NATURELLES

Dans un sérum quelconque, d'homme ou d'animal, n'ayant été préparé par aucune injection artificielle de globules, on peut rencontrer trois sortes d'hémolysines. Les unes sont dirigées contre les propres globules du sujet; elles sont très rares, mais on a pu parfois les rencontrer à l'état libre dans le sérum. On les appelle « autolysines ». D'autres n'hémolysent pas les globules du sujet, mais hémolysent les globules d'individus de même race. On les trouve à l'état normal pour quelques auteurs (mais le fait paraît controversé), presque toujours, sinon toujours, à l'état pathologique, dans une foule d'affections. Enfin, et alors chez les individus sains comme chez les malades, circulent dans le plasma des substances hémolysantes seulement pour les globules d'autres races : ce sont les hétérolysines.

Nous avons vu que ces lysines naturelles se comparsaient, à l'instar des lysines artificielles, d'un complément et d'une sensibilisatrice. Aussi, passerons-nous sans plus tarder à leur étude.

I. — HÉTÉROLYSINES

Mises les premières en évidence, en 1875, par Creite et par Landois, elles s'exercent d'une façon à peu près constante pour une même espèce sur les globules d'espèces étrangères déterminées.

Landois avait vu que, parmi les mammifères, c'était le chien, dont le sérum était doué du pouvoir hétérolytique le plus actif, alors que d'autres, comme le cheval ou le lapin, n'avaient habituellement qu'un pouvoir insignifiant. Encore s'agit-il là d'une question de dose, car ainsi que le montra Friedenthal (1900), à condition de faire agir beaucoup de sérum sur peu de globules, presque tous les sérums deviennent plus ou moins hémolytants.

En se servant toujours des proportions identiques, on est arrivé cependant à établir comme règle que pour être doué d'un pouvoir actif vis-à-vis d'hématies étrangères, un sérum donné doit appartenir à une race éloignée de celle de l'animal qui fournit les hématies.

Entre races voisines, l'hémolyse n'a pas lieu. Ainsi, n'existe-t-elle pas entre le chien, le renard, le loup, entre le lièvre et le lapin, entre l'âne et le mulet, le mulet et le cheval, le rat et la souris. Le sérum de l'homme, qui hémolyse les globules des singes inférieurs n'a aucune action sur ceux des grands singes anthropoïdes.

Pour éprouver si un sérum donné est hétérolytique, il n'y a qu'à recueillir aseptiquement du sang de l'animal, laisser décanter et faire agir son sérum sur des globules défibrinés et lavés. On mettra ainsi en rapport 1 cc. de sérum avec 1 cc. d'une émulsion de globules lavés et di-

lués dans du sérum physiologique dans la proportion de 5 p. 100).

On doit à Nicolau le dosage exact des anticorps hémolytiques naturels présents chez les animaux dont on se sert le plus habituellement au cours des travaux de laboratoire. Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire ici son tableau résumé :

	Sérum frais	Hématies 2 %	Résultats
1	Chien 1 cc.	Mouton 1 cc. .	+ en qq. minutes
2	— 1 cc., dilut. $\frac{1}{10}$.	—	+
3	— 1 cc., dilut. $\frac{1}{20}$.	—	+ } titre $\frac{1}{25}$ - $\frac{1}{30}$.
4	— 1 cc., dilut. $\frac{1}{30}$.	—	+
5	Mouton 1 cc.	Chien 1 cc. . .	—
6	Lapin 1 cc.	Mouton 1 cc. .	—
7	Cobaye 1 cc.	—	+
8	— 1 cc., dilut. $\frac{1}{5}$.	—	+ } titre $\frac{1}{3}$
9	— 1 cc., dilut. $\frac{1}{10}$.	—	+
10	Ane 1 cc.	—	—
11	Cheval 1 cc.	—	—
12	Chèvre 1 cc.	—	trace d'hémolyse.
13	Mouton 1 cc.	Chèvre 1 cc. .	—
14	Chèvre 1 cc.	Chien 1 cc. . .	+ titre $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{2}$.
15	Chien 1 cc.	Chèvre 1 cc. .	+
16	— 1 cc. , dilut. $\frac{1}{10}$.	—	+ } titre $\frac{1}{10}$.
17	— 1 cc.	Ane 1 cc. . . .	+
18	— 1 cc., dilut. $\frac{1}{10}$.	—	+ — } titre $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$.
19	— 1 cc., dilut. $\frac{1}{20}$.	—	—
20	Ane 1 cc.	Chien 1 cc. . .	—

On peut constater, à la simple lecture, que le plus hémolysant de tous les sérums habituellement employés est le sérum de chien : les globules de mouton sont ceux sur lesquels il agit le plus. Le sérum de cobaye n'est que faiblement hémolysant pour les globules de mouton. Henri

a vu que le sérum de chien hémolysait fortement les globules de poulet.

Les hétérolysines ne sont pas exclusivement limitées aux vertébrés supérieurs. Nolf a constaté que les hémolysines des vertébrés inférieurs avaient les mêmes caractères que celles de l'homme. Ces substances commencent à se montrer chez le poisson, avec l'apparition d'un système vasculaire fermé contenant des globules rouges. Camus et Gley ont montré qu'une des hétérolyses les plus intenses était celle du sérum d'anguille. MM. Weil et Mouriquand ont également mis en évidence la puissance du sérum de sangsue.

Il n'y a pas de rapport entre le pouvoir hétérolytique des sérums et leur teneur en cholestérine (Ferré, Mauriac et Defaye).

L'hétérolyse peut non seulement s'exercer *in vitro*, mais encore *in vivo*. C'est ce qui a été fait par Batelli, en injectant des globules étrangers dans les vaisseaux d'animaux appartenant à des espèces différentes. Les globules introduits subissent une hémolyse plus ou moins rapide, suivant que le sérum du transfusé possède vis-à-vis d'eux une hétérolysine plus ou moins puissante; mais la quantité d'hémoglobine dissoute dans le sang circulant est toujours inférieure à celle qu'on obtient par l'action du sérum *in vitro*. On peut, en injectant de fortes doses de globules, arriver à saturer complètement le pouvoir hémolytique de l'animal qui reçoit les globules; on assiste à la baisse de ce pouvoir dans les heures qui suivent chaque injection, et ces phénomènes s'accompagnent d'une abondante leucocytose.

Si au lieu d'injecter des doses fortes de sérum hémolytique

lytique, on injecte des doses très faibles et répétées, on peut, dans certains cas, comme l'ont fait Cantacuzène, Bielonosky, J. Courmont et André, provoquer de l'hyperglobulie par excitation des organes hématopoiétiques.

La recherche de l'index alexique a été fréquemment cherchée, grâce aux hétérolysines, et autrefois, **on avait** même identifié alexine et hétérolysine, avant que l'on ait reconnu la constitution plus complexe de cette dernière substance.

La sensibilisatrice hétérolytique peut être mise en évidence par la sensibilisation des globules étrangers à la glacière : les globules sont ensuite séparés du sérum, lavés et mis en présence d'alexine de cobaye. On a ainsi l'index vrai de l'ambocepteur hétérolytique, très différent de l'index apparent que l'on obtient en ajoutant à du sérum chauffé des doses croissantes de globules et une quantité fixe d'alexine de cobaye. Weinberg, à qui l'on doit des recherches sur ce sujet, donne comme index le plus élevé qu'il ait obtenu pour les ambocepteurs, 23 (0,1 de sérum dissolvait 2,3 de globules à 5 p. 100).

Chez l'homme, dont le sérum est hémolysant pour les espèces animales éloignées, la plupart des recherches ont été pratiquées sur des globules de lapin, dans le but de connaître l'index alexique dont nous avons longuement parlé déjà. On pourra d'ailleurs se reporter avec fruit aux travaux de Camus et Pagniez, et à la thèse de Gaudeau. Nous voulons seulement, ici, parler de la question des hétérolysines dans le cancer, question qui a fait l'objet de pas mal de discussions et a été préconisée comme moyen de diagnostic par certains auteurs étrangers, notamment par Kelling.

En 1907, en effet, Kelling produisit une statistique de 600 cas, parmi lesquels beaucoup de cas de cancer, et chez lesquels il avait recherché le pouvoir hétérolytique vis-à-vis des globules étrangers. Il déclarait que chez les cancéreux, on observait une puissance anormale des hétérolysines s'exerçant sur les hématies de poule, et qu'il y avait même là une certaine spécificité qu'on ne retrouvait pas en examinant le sérum de n'importe quels autres malades.

Ces recherches furent reprises immédiatement par quantité d'autres auteurs, parmi lesquels Buckheim, von Dungern, Rosenbaum, Paus, Widerøes, Fischl, Wolfsohn et von Gosen. Les dires de Kelling furent assez généralement confirmés. Cependant, von Dungern contesta toute signification à la réaction hétérolytique, déclarant qu'elle pouvait s'obtenir dans d'autres affections que le cancer et même chez des gens sains. Il est juste de dire que son argumentation péchait par insuffisance, car, en face des 600 examens de Kelling, il n'apportait qu'un nombre très restreint de recherches, parmi lesquelles 10 cas seulement de cancer.

Néanmoins, Kelling revint sur la question en 1909, rapportant une nouvelle statistique de 600 cas, dans laquelle il prétendait avoir trouvé des résultats analogues.

Voici comment il procède :

Il recueille le sang de poule dans la veine jugulaire le plus aseptiquement possible. Ce sang est immédiatement défibriné, puis les globules sont lavés dans une solution de NaCl à 8,5 p. 100. Une fois lavés, les globules sont dilués dans la proportion de 5 p. 100.

Le sang du malade est recueilli dans certaines condi-

tions. Kelling donne à ce point de vue quantité de prescriptions : le malade doit être à jeun, ne pas avoir pris de médicament; le sang ne doit pas être recueilli pendant les anesthésies qui laquent souvent le sérum. Si le malade est porteur d'une autre affection que le cancer diagnostiqué ou supposé, notamment de maladies aiguës, de tuberculose, les résultats sont fréquemment faussés, ces maladies pouvant hémolyser pour leur compte propre.

Le sang une fois recueilli est placé à la glacière vingt-quatre heures, et le sérum est alors utilisé. Kelling a procédé par séries de 7 à 10 malades, en ayant toujours comme témoin du sérum de personnes saines.

Il mélange 0 cc. 1 de sérum du malade à 1 cc. de globules dilués de poule à 5 p. 100, et porte le tout à + 37°, pendant deux à quatre heures, suivant la rapidité de l'hémolyse.

L'hétérolyse avec sang de poule a lieu, dans 50 p. 100 des cas, à un seul essai, dans 75 p. 100 des cas en faisant deux essais à époques différentes.

Kelling se défend de vouloir opérer ses malades sur la simple constatation d'un ambocepteur élevé pour les globules de poule. Il examine ses malades et, dans les cas où le diagnostic de cancer est douteux, il cherche les hétérolysines de poules. Si l'épreuve est positive, il conseille l'intervention. Il n'a eu généralement qu'à s'en féliciter : 9 fois sur 10 il trouve un cancer.

Dans une statistique de 36 cas, où il a fait des études comparatives entre l'hétérolysine de poule et l'isolysine, il a constaté 29 fois la première et seulement 17 fois la seconde. Sur ces 36 cas de cancer, il y avait 23 cancers d'estomac (20 hétérolysines), 2 cancers du rectum (2 hé-

térolysines), 1 cancer d'intestin (1 hétérolysine), 1 cancer du sein (1 hétérolysine), 2 cancers d'œsophage (1 hétérolysine), 1 cancer de l'utérus (pas d'hétérolysine), 5 cancers divers (4 hétérolysines). Il a examiné comme témoins 64 sérums de diverses maladies, dont 5 seulement renfermaient des hétérolysines de poule, alors que 19 étaient isolytiques.

La statistique globale de Kelling, à la 79^e assemblée des médecins allemands (Dresde, 1909), concerne 265 cas de cancers. Il eut 119 réactions positives (43,4 p. 100). Le pourcentage augmente considérablement si l'on fait plusieurs épreuves à époques successives. Sur 320 cas divers, autres que cancers, il n'a eu que 11 cas positifs (3,4 p. 100).

Rosembaum, au même Congrès, apporte une statistique de 54 p. 100 de cas positifs chez les cancéreux.

En somme, dit Kelling, si l'on excepte les cancers de la peau, qui donnent des résultats négatifs, tous les autres cancers s'accompagnent fréquemment d'hétérolysines puissantes pour les globules de poule, fait que l'on ne retrouve qu'exceptionnellement dans les autres maladies : il y a là un élément de diagnostic.

Nous avons vu que von Dungern avait contesté, mais avec des témoignages insuffisants, les résultats de Kelling. Walter Fischel, sous la direction de Senator, reprit les mêmes recherches, mais également sur un trop petit nombre de malades (17 sérums). Il donne les conclusions suivantes : le sérum de beaucoup de malades porteurs de tumeurs malignes possède un pouvoir hémolytique pour les globules de différentes espèces animales. Cette réaction n'est pas spécifique pour les globules d'une es-

pèce, comme le prétend Kelling. Elle se voit dans d'autres maladies, particulièrement dans l'anémie et la tuberculose.

Au lieu d'opérer avec des globules de poule, Weinberg s'est servi de globules de mouton pour établir l'index hétérolytique des cancéreux. Il ajoute à un mélange de sérum physiologique et de globules de mouton lavés (1 cc. à 5 p. 100) des doses croissantes de sérum à examiner, 0,1 cc., 0,3, 0,5, etc. Il met deux heures à l'étuve et note le tube où débute l'hémolyse. Sur 100 cancers, il a trouvé 42 fois un index hétérolytique très élevé : si l'on tient compte de la moindre hétérolyse, on arrive à un total de 88 sérums hémolysants. Les isolysines n'ont été notées que 29 fois.

Il est difficile, en examinant le total des cas, de savoir quels sont les cancers où se trouve le maximum d'hétérolysines. D'une façon générale, elles semblent fréquentes dans les cancers du tubes digestif, du foie, du rein, de l'utérus, plus rares dans les cancers de la peau. Personnellement, nous avons recherché, non pas si dans le cancer il existe des hétérolysines, ce qui est surabondamment prouvé, mais si dans d'autres maladies on ne peut pas en rencontrer d'aussi puissantes. Nous avons examiné, à ce point de vue, 19 sérums, en utilisant des globules de mouton à 5 p. 100, suivant les indications de Weinberg (0,1 de sérum dissolvant 0,1 de globules : 1).

Certaines maladies peuvent donc donner un index hétérolytique élevé (dépassant 6). Ceci ne peut être un obstacle au diagnostic de cancer, lorsque la constatation d'hétérolyse n'est qu'un adjuvant quelconque apporté au diagnostic clinique. Il ne vient à l'esprit à personne de

SEXE	AGE	DIAGNOSTIC	INDEX hétérolytique
F.	35	Fièvre typhoïde (état)	4
M.	66	Brightisme, gros cœur, œdème	2
F.	37	Fièvre typhoïde (convalescence) . . .	4
F.	30	Fièvre typhoïde (4 ^e septicémie). . . .	2
F.	18	Erysipèle de la face	4
M.	21	Pneumococcie mortelle	6
F.	16	Erysipèle	4
M.	19	Pleurésie tuberculeuse.	2
F.	12	Rhumatisme aigu	6
M.	12	Eruption pemphigoïde aiguë.	6
F.		Anémie de la grossesse	8
F.	12	Urticaire récidivant	8
F.		Anémie (grossesse) mortelle	10
F.	30	Tuberculose pulm. ulcéreuse.	6
F.	25	Bacillose fibreuse	4
F.	19	Tuberculose pulm. (2 ^e période). . . .	4
F.	42	Caverne tuberc., polynévrite	8
F.		Tuberculose pleuro-péritonéale. . . .	2
F.	75	Brightisme, bacillose larvée	2

rapporter à un cancer un index hétérolytique élevé trouvé dans une affection aiguë. Mais le fait de trouver cet index élevé au cours d'anémies graves cachectisantes, comme l'a constaté Kelling, et comme nous l'avons constaté nous-même, doit suffire à ne laisser considérer, en pratique, la recherche des hétérolysines que comme un procédé de laboratoire infidèle, et que la clinique, tout en en tenant compte comme il convient, doit rigoureusement contrôler.

II. — ISOLYSINES

Si les sérums humains renferment d'une façon constante des hémolysines pour les hématies étrangères, il est, par contre, d'une assez grande rareté qu'ils en contiennent pour les hématies humaines. Nous étudierons dans ce chapitre, aussi complètement que nous le pourrons, les isolysines des sérums, question qui a fait l'objet de relativement peu de travaux en France, mais qui, à l'étranger, en Allemagne, en Italie et aux Etats-Unis, a été étudiée par un grand nombre d'auteurs. Leurs recherches ont un peu porté sur tous les états pathologiques, mais parmi ceux-ci, il en est deux, le cancer et la tuberculose, qui ont été particulièrement fouillés. Nous essayerons de colliger les résultats obtenus, maladie par maladie, nous aidant, pour cela, de nombreux examens personnels effectués surtout au cours d'états infectieux aigus, qui ont été négligés jusqu'ici.

A. — HISTORIQUE.

Le premier qui ait signalé le pouvoir iso-globulicide des sérums humains est Maragliano, en 1892, chez des chlorotiques. Le fait passa inaperçu.

En 1900, Ehrlich et Morgenroth, recherchant par voie expérimentale comment se comportait l'organisme animal contre l'introduction d'éléments histologiques provenant de la même espèce, démontrèrent que dans le sérum sanguin des chèvres, traités avec du sang de chèvre, se produisaient des isolysines, c'est-à-dire des subs-

stances capables de dissoudre les hématies d'autres chèvres. Camus et Pagniez publièrent peu après quelques cas de sérum isolysinants, dans diverses maladies. La première étude importante parue sur ce sujet fut d'Ascoli (1911), dans un travail sur les « isoagglutinines et les isolysines dans le sérum sanguin de l'homme », il indique ses recherches faites sur des gens sains et dans diverses affections. Sur 17 personnes saines, il n'a pas pu rencontrer d'isolysines. Il n'en a pas rencontré non plus dans 5 cas de chlorose, des bronchites, des rhumatismes aigus, des néphrites, des pleurésies, etc. Mais il a obtenu des résultats positifs dans 2 cancers d'estomacs, une maladie probable d'Addison, une pneumococcie, plusieurs pneumonies, fièvres typhoïdes et diverses tuberculoses, enfin, dans des cas de malaria. Il constate en même temps que l'agglutination se voit fréquemment avec l'isolyse.

Essayant de reproduire expérimentalement des isolysines, il injecte à des lapins du sang d'autres lapins, et il remarque, fait important, que pour que l'isolysine apparaisse dans le sérum de l'injecté, il faut que les globules soient altérés. On ne réussit jamais avec du sang frais intact. L'année suivante, en 1902, MM. Camus et Pagniez apportèrent de nouveaux documents sur la question, notamment au point de vue de la pathogénie de l'isolyse. Nous aurons l'occasion de revenir à ce travail.

Eisenberg, Cattaneo, Micheli (1903), Bezzola, trouvèrent des substances isolysinantes dans un grand nombre d'affections et Micheli terminait son article en disant que « l'étude des isohémolysines n'avait pas répondu à l'espoir d'une application pathogénique ». Sur cette con-

clusion, peut-être un peu hâtive, la question retomba dans un certain oubli. Elle revint plusieurs années plus tard à l'ordre du jour, mais pour se localiser, dès lors, surtout aux cas de cancer et de tuberculose.

Weill (1908) venait de constater, non sans étonnement, que le sérum de chien lymphosarcomateux était globulicide pour les hématies des chiens normaux, tout en restant inactif pour les hématies de chiens atteints du même cancer. La même année, Crile constate les propriétés isolysinantes du sérum des cancéreux (85 à 100 p. 100); il remarque, en outre, que leurs globules, mis en présence de sérum normal, se détruisent. Le sérum des tuberculeux renferme des isolysines aussi très fréquemment (93 p. 100). Crile, se basant sur des chiffres, propose la recherche des isolysines comme moyen de diagnostic du cancer et de la tuberculose.

Janeway (1908) ne trouve que 48,5 p. 100 de sérums isolytiques chez les cancéreux : pour lui, une réaction négative ne saurait exclure avec certitude l'absence de tumeur : une réaction positive demande à être contrôlée par l'examen du malade au point de vue tuberculose.

Whitemore (1909) est d'avis que la réaction isolytique ne présente aucune valeur diagnostique, car il la trouve assez fréquemment chez des individus normaux.

Buttler et Mefford (1909) admettent que les isolysines existent dans 60 p. 100 des cas de cancer, mais comme Whitemore, ils contestent l'importance et la spécificité de cette réaction. C'est aussi l'opinion qu'expriment Weinberg et Mello à la Société de biologie (1909).

Richardtz, dans un article très documenté, exclut la présence d'isolysine dans le sérum des personnes saines,

ainsi que dans celui d'un très grand nombre de maladies, et il donne comme pourcentage 52 p. 100 dans la tuberculose, et seulement 46 p. 100 dans le cancer. Il explique, en ce qui concerne cette dernière maladie, sa différence avec Crile (85 p. 100) en disant que la plupart des cas qu'il a eu l'occasion d'examiner étaient des néoplasies déjà très avancées, et qu'il a l'impression que l'isolyse manque précisément dans les cas cliniques les plus graves et dans les cas de cancer généralisés inopérables. C'est d'ailleurs aussi l'opinion de Crile.

Kelling (1909) est d'avis que la réaction peut rendre de grands services dans les cas de cancers douteux, bien qu'il préfère la recherche de l'hétérolysine vis-à-vis des hématies de poule. Sur 36 cas de cancers, cette dernière épreuve réussit 29 fois, alors que l'isolyse ne fut constatée que 17 fois. Nous avons vu, dans le chapitre précédent ce qu'il fallait penser des hétérolysines.

Johnstone et Canning considèrent l'isolyse comme presque spécifique du cancer. Sur 85 cas normaux, ils ont obtenu 4 fois une réaction positive, mais ils l'attribuent soit à une faute technique, soit à un état passager du sérum. Blumgarten signale la fréquence de l'isolyse dans le cancer et la tuberculose.

Smiethies, sur 31 tumeurs malignes, obtient 14 cas positifs, 10 négatifs, 4 à réaction inverse (globules de carcinomateux détruits dans du sérum normal) et 3 douteux.

Schleiter (1909) note des isolysines dans 75 p. 100 des cancers qu'il examine : ses résultats négatifs portent soit sur des cancers de la peau, soit sur des carcinomes de l'utérus.

Alessandri (1909) publiant ses résultats aux Congrès de Modène et de Rome, n'a jamais rencontré d'isolysine dans les tumeurs bénignes, les sarcomes et les affections chirurgicales (tuberculose exceptée). Parmi les cancers, 65 p. 100 donnent une réaction positive : les autres sont comme l'a vu Schleiter, soit des épithéliomas cutanés, soit des tumeurs profondes, mais alors très avancées.

Upcott (1910) donne un pourcentage de 56,2 p. 100 dans le cancer.

Weinberg, cependant (1910) ne rencontre que 29 p. 100 d'isolysines, alors qu'il en constate jusqu'à 70 p. 100 chez les tuberculeux.

Agazzi (1910), enfin, conclut de ses recherches que les isolysines ne se limitent pas au cancer et à la tuberculose, comme le disent beaucoup d'auteurs, mais qu'elles peuvent se trouver dans les cas de tumeurs bénignes et dans diverses affections. Bien mieux, elles ne sont pas même un indice de maladie, car on peut assez rarement les obtenir chez des gens sains. En somme, c'est un élément de diagnostic, tout ce qu'il y a de plus incertain pour lui.

Ainsi qu'on le voit, nombreuses ont été les recherches faites presque exclusivement à l'étranger, et grand reste le désaccord. Mais là, comme ailleurs, ce désaccord est peut-être plus apparent que réel, tenant, pour une part, à des techniques, un peu différentes, à des méthodes d'appréciation fondées sur un coefficient individuel forcément instable, et, d'autre part, à la localisation de la maladie même, ainsi qu'à la période d'évolution où a été pratiqué l'examen.

Une chose nous a frappé, au cours de la lecture de ces divers travaux, c'est de voir combien les affections

aiguës avaient été négligées. Si elles ne peuvent intervenir dans des questions de diagnostic avec le cancer ou la tuberculose, elles sont quand même intéressantes à étudier à d'autres points de vue, ne serait-ce qu'à cause de leur évolution plus rapide, permettant d'assister à des modifications successives des propriétés de leur sérum. Et de l'évolution de l'isolyse dans les états aigus, nous pourrions peut-être tirer quelques conclusions importantes au point de vue de leur nature, de leur mode d'apparition et de disparition, et des changements qu'elles occasionnent dans la composition du sang, milieu dans lequel elles évoluent, et qui subit leur influence.

C'est par l'étude des variations isolytiques au cours de ces états infectieux aigus que nous commencerons l'étude des isolysines. Nous verrons ensuite ce que l'on peut constater à leur sujet dans les maladies chroniques, cancer et tuberculose en particulier.

B. — TECHNIQUE.

Nous avons suivi dans nos expériences la technique la plus simple, consistant à mettre en contact dans un tube étroit en verre 15 gouttes de sérum à étudier et 1 goutte de globules rouges normaux lavés.

Le sérum est prélevé soit par ponction veineuse au pli du coude, après désinfection soigneuse de la région, soit par simple piqûre à la lancette au bout du doigt. Ce dernier mode suffit amplement lorsqu'on ne veut pas avoir de grandes quantités de sérum, comme c'est habituellement le cas. Il faut avoir soin de nettoyer le doigt à l'éther avant de piquer. L'éther doit être complètement

éaporé, afin de n'exercer aucune action sur le sang à sa sortie. Il est préférable de ne pas cueillir le sang après les repas : on a quelquefois des sérums lactescents qui, sans empêcher l'hémolyse, sont peut-être de nature à apporter un trouble dans les résultats. On devra éviter également de donner au malade des médicaments le jour où doit se faire la prise. Les injections, notamment celles de 606, ne doivent pas avoir été pratiquées auparavant. En ce qui concerne les injections de sérum de cheval, de sérum antidiphtérique par exemple, nous avons pu nous rendre compte qu'elles pouvaient parfois modifier l'isolyse, mais de façon très inconstante.

Le sang doit être recueilli dans des tubes en verre stérilisés, munis d'un bouchon de liège. On laisse le sérum se décanter, ce qui est l'affaire de quelques heures. S'il n'est pas entièrement décanté au moment de la réaction, on centrifuge.

Les globules doivent être prélevés autant que possible sur une personne connue, à résistance globulaire normale. Dans la grande majorité de nos recherches, nous avons fourni nous-même les globules soumis à l'action des sérums à étudier, après nous être assuré de leur résistance. Des essais de contrôle doivent être fréquemment faits avec d'autres globules, notamment lorsqu'on se trouve en présence de sérum hémolysant.

Le sang du sujet qui doit fournir les globules est recueilli dans un tube de verre renfermant du sérum artificiel à 8 p. 100. Si l'on veut conserver une assez grande quantité de sang dans peu de liquide, il faut employer une solution oxalatée, qui empêche la coagulation. Le sang est ensuite lavé trois fois dans du sérum artificiel,

à la centrifugeuse. Après le dernier lavage, on vide le sérum et on ne garde que le culot de globules.

Le mélange est alors fait : 15 gouttes de sérum, plus 1 goutte de globules lavés, et on met à l'étuve à + 37° pendant une demi-heure. Au bout de ce temps, on retire les tubes et on note l'hémolyse si elle a lieu. Pour la commodité, nous avons adopté cinq annotations, correspondant à cinq degrés d'hémolyse, en y comprenant l'absence d'hémolyse :

H ⁰	=	pas d'hémolyse
H ¹	=	hémolyse faible
H ²	=	— moyenne
H ³	=	— forte
H ⁴	=	— totale

Nous jugeons inutile de prolonger davantage le contact à l'étuve. Lorsqu'un sérum possède un pouvoir hémolytique, il a le temps de le manifester amplement en une demi-heure. Rien n'empêche, d'ailleurs, de conserver les tubes plus longtemps, mais l'on n'observe d'augmentation de l'hémolyse que tardivement, alors que des processus d'infection microbienne sont venus surajouter leur action à celle du sérum.

Lorsqu'un sérum est isolysinant, nous procédons à l'inactivation par le chauffage à + 56° au bain-marie pendant une demi-heure, puis, après constatation de la destruction de l'alexine, nous le réactivons avec un sérum frais non hémolysant par lui-même. Nous avons fréquemment obtenu des résultats négatifs après réactivation, ce qui, comme nous le verrons plus loin, ne signifie rien au point de vue absence ou présence de sensi-

bilisatrice isolytique, contrairement à ce qu'il a été dit.

Nous nous sommes livré habituellement à deux examens, au cours des maladies aiguës, l'un pendant la phase éruptive ou la période d'état, l'autre pendant la convalescence, dix à quinze jours après le premier, et nous avons pu ainsi observer des variations intéressantes dans la teneur du sang en isolysines.

Enfin, nous avons fréquemment, dans les cas positifs, complété nos recherches par l'étude de la formule hématologique du sang et de la résistance globulaire, ce qui nous a fourni quelques données touchant la pathogénie de l'isolyse.

C.— LES ISOLYSINES DANS LES ÉTATS INFECTIEUX AIGUS.

Les premières constatations d'isolysines dans les maladies aiguës furent faites par MM. Camus et Pagniez dans la pneumonie et la fièvre typhoïde, et par Ascoli dans la pneumonie, la malaria, etc. Quelques autres auteurs, dans la suite, en ont rapporté des exemples, mais en petit nombre. Agazzi, sur 70 cas d'infections pyogènes, a pu noter 10 fois la présence de substances isolytiques.

La plupart citent comme affection très isolytique, la pneumonie, puis, en second rang, la fièvre typhoïde et le rhumatisme articulaire aigu. Mais d'autres maladies, telles que la rougeole, la scarlatine, méritent une place importante, qui ne leur est déniée que parce qu'on ne les a pas étudiées à ce point de vue.

a) *Rougeole.*

Nous avons examiné les sérums de 42 malades atteints de rougeole, et nous avons fait notre choix d'une façon telle que tous les âges, auxquels on peut contracter cette maladie, soient représentés dans notre statistique. On verra que quelques adultes y figurent.

Nous avons pris la température des malades, lors du premier examen pratiqué pendant l'éruption, afin de voir si, comme certains l'ont pensé, il pourrait y avoir une corrélation quelconque entre la fièvre et l'apparition de substances isolytiques.

Sur les 42 rougeoles examinées, 8 ont fait preuve de sérum isolytique pendant l'éruption, 3 seulement pendant la convalescence, c'est-à-dire, environ dix à quinze jours après la terminaison de la poussée éruptive. Sur ces trois cas, il y en a un qui n'avait pas renfermé d'isolysine lors du premier examen : l'isolysine s'est développée à la faveur d'une pneumonie post-rubéolique et doit donc être considérée comme indépendante de la rougeole (n° 9)..

Restent donc 7 cas où l'isolysine doit bien être rapportée à cette dernière maladie. Dans 5 cas, elle avait disparu complètement à la convalescence, après avoir été plus ou moins intense à la période éruptive (n°s 13, 15, 19, 28, 35). Dans les 2 cas restants, l'isolysine s'est maintenue soit dans sa totalité (n° 1), soit en légère décroissance (n° 25). On a donc une réaction isolytique dans 19 p. 100 des cas de rougeole, pendant l'éruption. L'isolysine peut être assez forte pour dissoudre complète-

ment les globules soumis au contact du sérum : ordinairement, elle est d'intensité moyenne.

La question se pose de savoir si le phénomène est en rapport avec l'intensité de l'éruption. Il nous paraît certain, quoique, là comme ailleurs, il puisse se produire quelques exceptions, que les rougeoles à phénomènes éruptifs très intenses et prolongés, soient une des conditions de production de l'isolyse. Dans les deux cas (n^{os} 1 et 15), où nous avons obtenu un laquage complet, l'éruption couvrait le corps entier et était rouge vineux. Le n^o 31, dont le sérum hémolysait fortement, avait également une éruption intense. Cependant, le n^o 38, qui était dans le même cas, avait un sérum absolument normal. Réciproquement, nous n'avons pas eu d'hémolyse dans tous les cas de rougeole discrète et de rougeole au déclin. L'âge n'a aucune influence. Quant à la température, il est visible qu'elle n'a aucun rapport avec la production des phénomènes isolytiques.

L'apparition d'isolysines au cours de la rougeole ne paraît pas comporter une modification quelconque, soit dans l'évolution, soit dans le pronostic de la maladie. Elle semble être le témoin d'une manifestation exagérée du virus rubéolique, notamment au point de vue exanthème. Nous devons cependant remarquer qu'un malade (n^o 28), qui hémolysait fortement, a eu, à la suite de sa rougeole, une anémie intense et prolongée, laquelle pouvait fort bien relever de la déglobulisation exercée au cours de la maladie par la lysine présente dans son sérum.

Mais il ne s'est agi, là, que d'un cas unique.

En général, on peut donc considérer l'isolyse dans la

TABLEAU DES ROUGEOLLES

N ^o	NOMS	AGE	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	TEMP.		TABLETTE	
				1	2	1	2
1	Cr. Joseph.	22 ans	Rougeole intense.	37,8	H ⁴	H ⁴	H ⁴
2	Teil, Marie	13 —	— normale	39	H ⁰	H ⁰	H ⁰
3	Grès, Léon	3 —	— au déclin.	37,6	H ⁰	H ⁰	H ⁰
4	Guib, Jeanne	15 mois	— normale	38	H ⁰	H ⁰	H ⁰
5	Duc, X.	18 ans	— —	38	H ⁰	H ⁰	H ⁰
6	Cr. Marie	14 —	Récidive de rougeole.	37,8	H ⁰	H ⁰	H ⁰
7	Van, Joséphine.	17 —	Rougeole normale	38,6	H ⁰	H ⁰	H ⁰
8	Cour, Antoine	1 —	— —	38,9	H ⁰	H ⁰	H ⁰
9	Meun, X.	3 —	Rougeole, pneumonie pendant convalescence, lors du deuxième examen.	40	H ⁰	H ⁰	H ²
10	Guér, Alphonse	14 mois	Rougeole au déclin.	38	H ⁰	H ⁰	H ⁰
11	Giad, X.	22 ans	— normale	39	H ⁰	H ⁰	H ⁰
12	Coyu, Blanche.	3 —	— confluyente	40,2	H ⁰	H ⁰	H ⁰
13	Coch, François	23 —	— normale	38,6	H ²	H ²	H ⁰
14	Cher, Marie	3 —	— —	37,5	H ⁰	H ⁰	H ⁰
15	Dup, Charles	3 —	— confluyente	39	H ⁴	H ⁴	H ⁰
16	Bol Jean	5 —	— normale	38,2	H ⁰	H ⁰	H ⁰
17	Rom, Jean.	5 —	— au déclin.	37,6	H ⁰	H ⁰	H ⁰
18	Moin, Marius.	2 1/2	— normale	37,8	H ⁰	H ⁰	H ⁰
19	Ther, Méd.						

21	Grav. Valentin.	21, 2	—	—	au début	H ⁰	H ⁰	H ⁰
22	Per. Henri.	6 ans	—	—	terminée par mastoïdite . .	39, 2	H ⁰	H ⁰
23	Jar. Pierre.	3 —	—	—	normale	38, 4	H ⁰	H ⁰
24	Deg. X	6 —	—	—	—	38	H ⁰	H ⁰
25	Ter. Paul.	5 —	—	—	—	39	H ³	H ²
26	Tss. X.	6 —	—	—	—	38, 4	H ⁰	H ⁰
27	Can. Françoise.	14 —	—	—	—	37, 8	H ⁰	H ⁰
28	Bisch. Fernand	15 —	—	—	suivie d'anémie grave . . .	38, 5	H ³	H ⁰
29	Duc. Marie	3 —	—	—	normale	40, 3	H ⁰	H ⁰
30	Niv. Auguste.	8 —	—	—	—	39	H ⁰	H ⁰
31	Boul. Gabriel	7 —	—	—	forte.	40	H ³	H ⁰
32	Mout. Charles	6 —	—	—	normale	40	H ⁰	H ⁰
33	Mou. Léopold.	7 —	—	—	—	38	H ⁰	H ⁰
34	Coud. François.	12 —	—	—	—	38	H ⁰	H ⁰
35	Bab. Maurice	18 —	—	—	—	38	H ⁰	H ⁰
36	Mart. Alfred.	4 —	—	—	—	39	H ⁰	H ⁰
37	Aul. Louis.	2 —	—	—	au déclin.	38, 8	H ⁰	H ⁰
38	Dess. Anloine	33 —	—	—	très forte.	38	H ⁰	H ⁰
39	Diriv. Marie	2 1 2	—	—	normale et mal de Pott. . .	38, 4	H ⁰	H ⁰
40	Vinc. Clément.	3 1/2	—	—	—	38, 8	H ⁰	H ⁰
41	Maig. X.	3 ans	—	—	au déclin.	38	H ⁰	H ⁰
42	Dul. X.		—	—	normale	38, 2	H ⁰	H ⁰

rougeole comme une réaction sérieuse passagère survenant dans les éruptions abondantes et prolongées, et disparaissant habituellement au cours de la convalescence sans modifier l'allure et le pronostic de la maladie.

h) Scarlatine.

Frank Smiethies déclare avoir constaté des isolysines dans plusieurs cas de scarlatine. Il est le seul à en parler.

Au cours de cette affection, l'isolyse paraît se développer avec une fréquence un peu moindre que dans la rougeole. Sur 16 cas, nous l'avons observée 1 fois, ce qui donne une proportion de 18,7 p. 100. Un des cas s'est terminé par la mort, où le sérum avait été isolytique. Il s'est agi d'une scarlatine compliquée de streptococcie à diverses manifestations, et dont nous rapporterons ailleurs l'observation complète. Peut-être, ici, l'isolysine était-elle plutôt attribuable à l'infection secondaire qu'au virus scarlatineux. Si l'on enlève ce cas d'origine douteuse, il n'en reste plus que 2 (12,5 p. 100) où l'on ait eu réaction positive.

Chaque fois, l'isolysine qui existait pendant la période d'état a disparu lorsqu'on l'a recherchée de nouveau au moment de la convalescence. Il s'est donc agi, là aussi, de modifications passagères du sérum en rapport avec l'infection scarlatineuse. Il est probable que, comme nous l'avons vu pour la rougeole, ce sont les scarlatines les plus violentes qui s'accompagnent le plus volontiers de réactions isolytiques. C'est peut-être au peu d'intensité des cas que nous avons examinés (j'excepte le n° 9, qui

N ^{os}	NOMS	AGE	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	TEMP.	Hémolyse pendant la maladie	Hémolyse après la maladie
1	Noir, Antoine	6 ans	Scarlatine au début	38	H ⁰	H ⁰
2	Garn. Alfred	2 —	Forté scarlatine	39	H ⁰	H ⁰
3	Guil. André	18 —	Scarlatine au déclin	38	H ⁰	H ⁰
4	Lug. François	4 —	— suivie de streptococcie mortelle	40,1	H ⁴	. . .
5	Char. Camélia	4 —	— normale	40	H ⁰	H ⁰
6	Champ. Sidonie	10 —	— avec diphtérie	40	H ⁰	. . .
7	Drev. Lucien	13 —	— terminée	37,5	. . .	H ⁰
8	Rib. Berthe	6 —	— normale	39,2	H ⁰	H ⁰
9	Col. Léon	17 —	Forté scarlatine suivant une diphtérie	38	H ⁴	H ⁰
10	Mol. Georges	5 —	Scarlatine normale	37,8	H ³	H ⁰
11	Duf. Maurice	17 —	— —	38	H ⁰	H ⁰
12	Val. Emile	6 —	— —	38	H ⁰	H ⁰
13	Jacq. François	6 —	— —	40,3	H ⁰	H ⁰
14	Téa. Alexis	12 —	— au déclin	38	H ⁰	H ⁰
15	Vinc. Charles	6 —	Angine, éruption douteuse	37,5	H ⁰	H ⁰
16	Briz. Ferdinand	11 —	Scarlatine fugace	37,5	H ⁰	H ⁰

dissolvait complètement les globules) que nous devons de ne pas avoir eu plus de résultats positifs.

Si l'on en croit les recherches faites par Rach et von Reuss, on observerait fréquemment au cours de la scarlatine une coloration ictérique de la peau, ne s'accompagnant ni de bilirubinurie, ni d'acholie dans les selles. Il ne s'agirait pas là d'un ictère catarrhal; peut-être relèverait-il d'un processus hémolysinique. Manquant seulement dans les cas d'éruption très légère, cet ictère serait particulièrement net dans les formes graves et dans les cas s'accompagnant d'un exanthème très développé. Il atteindrait son maximum avec l'exanthème, ce qui le rend peu visible, et disparaîtrait peu à peu après l'éruption. Les muqueuses ne sont jamais colorées. Les mêmes auteurs, constatant la présence fréquente de l'urobilinurie dans la scarlatine, établissent un rapport entre l'urobilinurie et l'ictère, celle-là étant d'autant plus intense que celui-ci est plus foncé. Ces deux phénomènes dépendent pour eux d'une destruction exagérée de globules rouges, et leur apparition, surtout dans les cas graves, où se voient de préférence le processus isolytique, permettront peut-être d'établir entre ces phénomènes une relation de cause à effet.

c) Pneumonie.

C'est dans la pneumonie que l'on rencontre les isolytines avec leur maximum de fréquence, et dans une proportion qui surpasse de beaucoup le pourcentage obtenu dans n'importe quelle autre maladie.

Ascoli, en 1901, avait déjà été frappé par ce fait, que

même dans les premiers jours de la pneumonie, on avait, avec le sérum, des effets isolytiques prononcés. Il constata même que l'isolyse se voyait dans les cas où existait de l'urobilinurie. L'isolysine diminuait graduellement après la maladie et disparaissait complètement au bout de cinq à six semaines. Dans un cas, il a vu le pouvoir isolytique du sérum apparaître après la crise, alors qu'il avait été absent durant toute la période fébrile.

Camus et Pagniez rapportent, en 1902, quelques cas de pneumonie avec isolysine : 1 cas avec forte hémolyse, 2 cas avec hémolyse légère.

Richardtz, sur 4 pneumonies, constate 1 fois une isolysine. Johnstone et Canning ont 3 cas positifs sur 6; Butler et Mefford, 2 cas positifs sur 5. Chauffard et Troisier, sur 60 sérums, ont trouvé 3 fois des isolysines et notamment dans une pneumonie. Harold Arnold cite une pneumonie isolytique.

La plupart des pneumonies que nous avons examinées existaient chez des enfants; elles avaient toutes été confirmées par la radioscopie. Nos recherches concernant 16 cas. Parmi ceux-ci, nous avons relevé 6 fois des isolysines, ce qui fait une proportion de 40 p. 100, et nous avons l'impression d'être plutôt au-dessous de la vérité. En général, l'isolysine constatée ne fut pas extrêmement intense; nous n'avons pas eu une seule fois un laquage complet. Chez 5 malades, nous avons assisté au développement de cette propriété dès les premiers jours. Une chose nous a frappé, c'est de voir que, quinze jours après le premier examen, il persistait encore parfois un pouvoir isolytique léger, mais net, dans le sérum. Nous n'avons pu suivre les malades ultérieurement, mais il

N°	NOMS	AGE	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	TEMP.	Itémolysé pendant la maladie	Hémolysé après la maladie
1	Teis, Renée	11 ans	Pneumonie normale	40	H ⁰	H ⁰
2	Chamb, Julia	4 1/2	—	39	H ⁰	H ⁰
3	Mer, Hélène	12 ans	—	38,2	H ³	H ¹
4	Meun, A.	3 —	—	40	H ²	H ¹
5	Derb, Léonie,	3 —	— post-rubéolique	40,3	H ²	H ⁰
6	Lag, Marius	6 —	— normale	40,4	H ⁰	H ⁰
7	El, Marie	5 1/2	—	38	. . .	H ⁰
8	Court, Yvonne	2 1/2	— en défervescence	38	. . .	H ¹
9	Deb, Marie,	5 1/2	—	40,5	. . .	H ⁰
10	Moud, N.	21 ans	Pneumonie au déclin et pleurésie purulente	48	H ⁰	H ⁰
11	Fay, Marcelle,	8 —	Pneumococcie à foyers successifs	40	H ²	H ⁰
12	Chev, Paule	4 1/2	Pneumonie normale	39,6	H ⁰	H ⁰
13	Sant, Claudia,	3 1/2	—	39,8	H ³	H ¹
14	Bab, Jeanne	4 1/2	—	40,2	H ⁰	H ⁰
15	Trav, N.	30 ans	—	40	H ⁰	H ⁰

paraît résulter de nos observations et de celles plus prolongées d'Ascoli, que l'isolyse développée au cours de la pneumonie est plus lente à disparaître que celle que l'on voit survenir au cours de la plupart des autres infections aiguës, comme la rougeole et la scarlatine.

d) *Fièvre typhoïde.*

Ascoli fut le premier à constater l'isolyse dans la fièvre typhoïde. C'est une affection susceptible, elle aussi, de produire volontiers des isolysines dans une proportion qui nous paraît égale à celle de la rougeole ou de la scarlatine, mais certainement inférieure à celle de la pneumonie.

Buttler et Mefford, qui ont étudié à ce point de vue 5 fièvres typhoïdes, signalent deux fois la présence de substances isolytiques très actives. Dans l'un de ces deux cas, le sérum hémolysait des globules de typhiques aussi puissamment que des globules de personnes saines.

La plus forte statistique fournie sur les isolysines dans la dothiéntérie l'a été par Johnstone et Canning. Ces auteurs, procédant à l'examen de 22 typhiques, ont pu déceler 7 fois dans leur sérum des isolysines très nettes.

Personnellement, nous n'avons pas eu l'occasion de faire des recherches, sur un grand nombre de cas. Sur 10 typhiques, nous en avons trouvé seulement 2 qui avaient un sérum isolytique. Encore s'agissait-il chaque fois d'isolysines peu intenses.

Ces substances apparurent au cours du deuxième septénaire : elles n'ont donc pas été très précoces. L'une d'elles disparut assez rapidement. L'autre, au contraire,

persistait encore à la fin du quatrième septénaire de l'affection.

Leur présence ne paraît pas comporter de pronostic spécial, tout au moins nous n'avons trouvé aucune indication s'y rapportant.

e) Autres maladies infectieuses aiguës.

Bien d'autres affections aiguës sont susceptibles de manifester des propriétés isolytiques dans leur sérum. Mais ici, il ne semble plus s'agir que d'isolysines très inconstantes et plus ou moins passagères; il est difficile, à cause de leur rareté, d'établir un pourcentage à leur égard. Nous n'avons d'ailleurs pas étudié un assez grand nombre de ces différentes maladies ou affections pour évaluer d'une façon exacte la fréquence des isolysines. Nous rapportons dans le tableau suivant les maladies aiguës, dont nous avons examiné le sérum. On y trouvera inclus les 10 cas de dothiémentérie dont nous venons de parler.

Un pemphigus aigu avec production intense d'éléments phlycténoïdes renfermant du staphylocoque et durant depuis un mois avec une haute température ne nous a rien donné (n° 1). Sur 2 cas de varicelle, nous avons trouvé une fois une isolysine d'intensité moyenne (nos 2 et 3).

Sur 7 cas de diphtéries diverses, aucune n'avait de sérum isolytique. Nous avons eu, dans la suite, l'occasion de compléter les recherches faites dans cette maladie, elles ont toujours été négatives. Aussi, nous croyons que la présence d'isolysines au cours de cette affection est un fait exceptionnel. Les examens de sang ont été

pratiqués soit avant, soit après des injections de sérum antidiphthérique, sans qu'il y ait eu de modification dans la réaction.

2 coqueluches (25 et 26) avaient un sérum normal. Un érythème noueux avec streptococcie sanguine (n° 32) était dans le même cas. Par contre, il existait une isolysine assez forte dans une éruption bizarre d'aspect, à la fois rubéoliforme et pemphigoïde (n° 33), accompagnée de production d'énormes phlyctènes, tranchant sur le fond violacé de la peau, et dans un cas d'urticaire récidivant chaque soir depuis quatre ans (n° 31). Ce dernier cas a toujours fait preuve, à de très nombreux examens, d'une réaction isolytique complète. Nous n'avons pu assister à la disparition de cette isolysine, une des plus puissantes que nous ayons rencontrées et dont la constatation au cours d'une semblable affection se double d'un puissant intérêt. On peut encore rencontrer des isolysines soit dans le rhumatisme articulaire aigu, soit dans l'érysipèle. Nous avons examiné quatre cas de chacune de ces deux infections, et avons trouvé deux fois une isolysine légère (n° 23), ou moyenne (n° 27). Le fait avait déjà été noté dans le rhumatisme : nous ne croyons pas qu'on l'ait constaté dans l'érysipèle.

Camus et Pagniez ont vu chez un tétanique une isolysine produisant une hémolyse complète au bout d'une heure d'étuve. On a pu encore trouver des isolysines dans les suppurations aiguës, abcès, appendicite, cholécystite, etc.

Il résulte de la révision rapide que nous avons faite d'un grand nombre d'affections aiguës, que la présence d'isolysines sériques n'y est point rares. Ces substances

N ^{os}	NOMS	AGE	NATURE DE LA MALADIE	TEMP.	Hémolyse pendant la maladie	Hémolyse après la maladie
1	Bonn, Marguerite	3 ans	Pemphigus aigu staphylococcique . .	39	H ⁰	. . .
2	Coll. Charlotte	3 1 2	Varicelle	37,6	H ²	H ⁰
3	Ger. Emilie	40 ans	—	38	H ⁰	H ⁰
4	Mol. X.	6 —	Diphthérie pharyngo-laryngée	40,5	H ⁰	H ⁰
5	Gay. Claire	2 —	— — — — —	40	H ⁰	H ⁰
6	Meun. X.	3 —	— — — — —	39,2	H ⁰	H ⁰
7	More. X.	35 —	Angine diphthérique	39,8	H ⁰	H ⁰
8	Sang. Marie	5 —	— — — — —	38,4	H ⁰	H ⁰
9	Rob. Jeanne	40 —	— — — — —	38	H ⁰	H ⁰
10	Champ. Sidonie	10 —	Diphthérie et scarlatine (mort) . . .	40	H ⁰	. . .
11	Fay. Emilienne	10 —	Fèvre typhoïde	38,6	H ⁰	H ⁰
12	Ger. Mélanie	12 —	— — — — —	38,2	H ⁰	H ⁰
13	Mart. Marie	35 —	— — — — —	38	H ⁰	H ⁰
14	Lac. Joséphine	37 —	— — — — —	37,8	H ⁰	H ⁰
15	Gil. Louise	31 —	— — — — —	40	H ²	. . .

16	Boi. Emilie.	30 —	—	—	—	37, 8	..	II ²
17	Dam. Eugénie	—	—	—	—	—	H ⁰	..
18	Thomas Antoine	—	—	—	—	—	H ⁰	..
19	Strum. X	—	—	—	—	—	H ⁰	..
20	Boy. Fernande	7 ans	—	—	—	37, 3	H ⁰	II ⁰
21	Magn. Jeanne	45 —	Rhumatisme articulaire aigu				H ⁰	II ⁰
22	Foug. Rose.	10 —	—	—	—	39	H ⁰	II ⁰
23	Perr. Claudia	42 1/2	—	—	—	38	II ¹	II ⁰
24	Journ. Marguerite	12 ans	—	—	—	39	H ⁰	II ⁰
25	Dal. Louise	24 1/2	Coqueluche				H ⁰	..
26	Dal. Augustine.	3 1/2	—	—	—	39	II ⁰	..
27	Duj. Pétalie	52 ans	Erysipèle de la face				II ²	..
28	Gueur. Eugénie	48 —	—	—	—	37, 5	II ⁰	II ⁰
29	Miller. Anne.	71 —	—	—	—	38	II ⁰	..
30	Char. Eulalie.	46 —	—	—	—	39, 4	II ⁰	..
31	Cout. Yvonne	42 —	Urticaire récidivant.				II ⁴	..
32	X	—	Erythème noueux, streptococcie.				H ⁰	..
33	Am. Joseph	12 —	Eruption pemphigöide aiguë.				H ³	II ¹

hémolytiques disparaissent presque toujours dans le déclin de la maladie. Nées sous l'influence du processus morbide, elles s'en vont avec lui. Cette constatation montre qu'il ne doit pas s'agir là d'éléments indifférents et inactifs. Elle va nous servir à élucider leur pathogénie, leur signification et leur valeur. Nous pensons qu'il y a intérêt à traiter ces questions, avant de passer aux isolysines dans les états chroniques.

f) Origine et pathogénie des isolysines dans les états infectieux aigus.

La présence des isolysines au cours de certains états infectieux aigus étant bien prouvée, on peut se demander quelle est leur origine et leur nature. Il règne encore à ce sujet une certaine obscurité, et nous devons à MM. Camus et Pagniez, Ascoli, Richardtz, Nolf, les quelques éclaircissements qui y ont été apportés.

On se demanda tout d'abord si l'isolysine n'était pas une substance de composition simple provenant de l'agent causal de la maladie, ou encore ne résultait pas d'une intoxication de l'organisme. Cette opinion pouvait trouver un certain appui dans les constatations de produits hémolysants sécrétés par un grand nombre de microbes : streptocoque, staphylocoque, bacille diphtérique, bacille d'Eberth, pyocyanique, pneumocoque, etc. Elle pouvait surtout se voir confirmer par l'impossibilité où l'on était la plupart du temps de réactiver les isolysines chauffées à 56°, chose qui allait tout à fait à l'encontre d'une sensibilisatrice spécifique. De fait, cette conception fut envisagée et même proposée par certains.

Sa grande qualité, c'est d'être simple. Mais elle satisfait trop facilement l'esprit pour être vraie, et, si l'on y réfléchit, elle se heurte à un certain nombre d'objections qui lui enlève toute valeur. Tout d'abord, parmi les hémolysines bactériennes, s'il y en a qu'un chauffage à 56° détruit, il y en a quantité d'autres qui résistent fort bien à cette température. Comment se fait-il que toujours après un séjour d'une demi-heure à pareille température, l'hémolysine soit détruite ? Elle devrait persister au moins dans certains cas.

D'autre part, il y a des germes, qui, tels que le bacille de Loeffler, passent pour sécréter des hémolysines, et cependant, on ne trouve jamais — ou tout au moins nous n'avons jamais trouvé, pas plus que ceux qui l'ont cherché avant nous — d'isolysines chez les diphtériques. Enfin, les recherches d'Ehrlich et Morgenroth, d'Ascoli, de Camus et Pagniez ont bien mis en évidence la nature complexe de ces substances hémolytiques rencontrées dans le sang.

Les isolysines, formées d'un anticorps et d'une alexine, ne sont pas des produits bactériens, parasitaires ou toxiques. Si elles en découlent, c'est indirectement, à l'aide d'un mécanisme spécial basé sur la destruction et la résorption de globules malades épanchés dans les divers tissus de l'organisme, sous l'influence du processus morbide, des hémolysines bactériennes ou toxiques, de la fièvre, etc.

A ce propos, nous rappelons qu'Ehrlich et Morgenroth en injectant dans le péritoine de chèvre du sang défibrinisé d'un de ces animaux, ont pu arriver à déceler dans le sang des chèvres injectées, des isolysines tout à fait

caractéristiques. Ascoli, qui a répété les mêmes essais sur le lapin, a reconnu qu'il était nécessaire que les globules fussent altérés de façon ou d'autre, les globules normaux et bien vivants restant sans aucune action pour l'animal qui les recevait. Il faut que l'organisme se trouve dans la nécessité de se débarrasser de corps étrangers inutiles; c'est alors qu'il réagira en produisant une lysine.

Peut-on assimiler les expériences précédentes avec ce qui se passe dans les maladies aiguës. Là, il n'y a pas d'injection de globules de même espèce. Ce sont les globules mêmes du sujet qui sont attaqués, sensibilisés par le virus morbide, et qui sont résorbés et détruits. Si cette résorption — surtout étant donné qu'elle a lieu par voie parentérale, les globules exsudant dans les organes malades — doit aboutir à la formation d'une lysine, ce doit être une autolysine, et non pas une isolysine.

Expérimentalement, on n'a pas pu cependant provoquer la formation d'autolysine libre en injectant à un animal ses propres hématies, même altérées. Et l'on ne peut objecter que l'autolyse a été trop rapide pour être observée, car il y aurait eu dans ce cas hémoglobinurie par hémolyse massive.

D'autre part, très rares, et admises depuis peu, sont les autolysines naturelles (et non plus artificielles) décélées chez l'individu pathologique.

On en a conclu à l'absence d'autolysine artificielle, car tout au moins en ce qui concerne les autolysines naturelles, on a dû se rendre à l'évidence des faits.

Et cependant, Nolf, qui a étudié la question avec soin, ne peut que faire remarquer l'invraisemblance qui réside

dans ce fait, à savoir, qu'un organisme réagit à l'injection du sang laqué d'un animal étranger, d'un animal de même race, et reste inactif quand il s'agit de son propre sang. Ici comme là, il y a présence du même déchet : il paraît logique d'admettre sa disparition par un même mode réactionnel.

Aussi, pour Noll, y aurait-il production d'autolysine, mais cette lysine « douée par définition d'affinité pour les hématies de l'animal, se fixe immédiatement sur elles et ne peut être décelée dans le sérum ». Et si l'on songe, d'autre part, que l'introduction de globules étrangers crée une substance hémolytique dirigée surtout contre eux, qui sont en petit nombre, et par conséquent, fortement impressionnés, alors que l'introduction de globules du sujet crée aussi une substance identique, mais qui trouvera immédiatement à s'employer sur toutes les hématies de l'organisme, on comprendra que l'hémolysine reste libre assez longtemps dans le premier cas, tandis que, dans le second, elle se fixe de suite sur les innombrables éléments qui s'offrent à elle, et empêchent à sa puissance de se manifester, à cause de son fractionnement poussé à l'infini.

Cliniquement, l'autolysine a pu être démontrée par la production d'accès d'hémoglobinurie consécutifs à des hémorragies intra-péritonéales, et par la production d'anémies intenses provenant d'épanchements sanguins dans les tissus, anémies bien plus marquées, comme l'ont vu Hulot et Ramond, que si le sang avait été épanché au dehors.

On peut donc logiquement conclure avec Noll, qu'il y a formation d'autolysine toutes les fois que des globules

se détruisent en quantité plus ou moins considérable et sont résorbés par voie parentérale ou extra-vasculaire. Dans les maladies aiguës, la destruction a lieu dans des tissus et des organes qui varient avec elles. Dans la pneumonie, maladie très hémolysante, il y a exsudat globulaire au niveau du foyer pneumococcique, et l'origine des lysines peut être rapportée à la résorption qui se passe en cet endroit. Dans les maladies éruptives, la formation des lysines se voit surtout avec des éruptions purpuriques, rouge foncé, intenses, où il y a exsudation et résorption de globules *in loco*, sans parler de ce qui peut se passer dans les organes profonds. Dans la fièvre typhoïde, le lieu de formation des substances lytiques est peut-être l'intestin.

En somme, il faut qu'il y ait exsudation et résorption de globules rouges.

Un fait qui milite en cette faveur est l'époque d'apparition et de disparition des lysines sériques. Dans la pneumonie, les lysines n'existent pas tout à fait au début : ce n'est guère qu'à partir du troisième jour qu'on les voit apparaître. Dans les fièvres éruptives, c'est pendant et non avant l'éruption. L'éruption finie, tout disparaît ensemble. Mais après la pneumonie, les phénomènes de résorption pulmonaire sont longs; aussi, peut-il arriver de constater encore des hémolysines au bout de plusieurs semaines. C'est d'elles, sans doute, que résulte l'anémie post-pneumococcique signalée par Grawitz.

Par contre, l'absence de lysines dans la coqueluche, la diphtérie, etc., ne peut-elle s'expliquer par l'absence d'issue globulaire dans l'intimité des tissus et de résorption consécutive,

Sans doute, des exceptions sont certaines, car aucune loi biologique n'embrasse la totalité des faits, et il y a toujours intervention de facteurs individuels difficiles à apprécier, et qui suffisent à empêcher toute généralisation. S'il en était autrement, toutes les pneumonies devraient posséder un sérum lytique, ce qui reste l'apanage d'un tiers.

Étant donnée l'origine des lysines, comment peut-on expliquer que l'on trouve des isolysines beaucoup plus fréquemment que des autolysines ? Voici comment les phénomènes paraissent se passer à notre avis.

L'organisme produit tout d'abord une lysine destinée à le débarrasser des globules malades, altérés, épanchés en un point quelconque de son territoire. Circulant dans le sang, elle rencontrera toutes les hématies du sujet, et alors, de deux choses l'une : ou bien elle se fixera sur elle en totalité et immédiatement, et alors ne sera plus décelable, ou bien elle restera libre un certain temps sous l'influence de conditions mal définies, et pourra être mise en évidence. Dans les deux cas, il y aura une phase d'autolyse, parfois inappréciable lorsque la lysine engendrée, peu active, trouve à s'exercer au fur et à mesure de sa production, sur un très grand nombre d'hématies, qu'elle sensibilise, sans être suffisante pour amener leur destruction. Néanmoins, en face de cette attaque, l'organisme, surpris, réagit, et la résistance globulaire s'élève. De là, ce fait qu'au cours de la plupart des affections aiguës on trouve une résistance globulaire élevée. Camús et Pagniez ont parlé d'une sorte d'immunisation des globules. Elle a lieu par le mécanisme que nous indiquons, parce que nous l'avons constaté maintes fois.

Aussi, que l'on mette ces globules hyperrésistants en face de leur sérum *in vitro*, il ne se produira pas d'hémolyse, mais que, à leur place, on mette des globules de personne saine, non habitués à vivre en un pareil milieu, et dont la résistance sera normale, la dissolution se produira. Telle est, selon nous, l'origine et l'interprétation que l'on peut assigner aux isolysines dans les états infectieux aigus.

On objectera qu'il y a des cas où la résistance globulaire est normale, même diminuée. Nous n'y contredisons pas, au contraire. Mais y a-t-il, en même temps, phénomènes isolytiques ?

Au reste, ces considérations découlent d'études comparatives que nous avons effectuées, et qui, d'une façon générale, témoignent d'une corrélation trop nette et trop répétée pour que nous n'en ayions pas été frappé, et que nous ne puissions pas en tenir compte. Si l'on veut bien examiner en détail le tableau suivant (1), on verra que presque constamment, à la présence d'une isolysine dans le sérum, a coïncidé une résistance globulaire augmentée. A la fin de la maladie, quand l'isolysine disparaissait, en même temps la résistance tendait à redevenir normale.

Sans doute, il nous est arrivé de constater au cours de rougeoles, de pneumonies, une résistance légèrement augmentée, sans que nous puissions mettre en évidence une isolysine chez ces malades. Deux fois, nous avons eu, avec des sérums faiblement isolysinants (n^{os} 14 et 16), une résistance plutôt diminuée. Ces exceptions ne nous semblent pas suffisantes pour contre-balancer les autres

(1) Voir pages 92 et 93.

résultats : elles invitent seulement à ne pas généraliser;

Au surplus, on peut encore expliquer l'immunité dont jouissent les globules du sujet lui-même en face d'une isolysine, par la naissance d'une anti-autolysine développée secondairement, et n'exerçant pas son action protectrice sur les globules d'autres sujets. Frank explique ainsi l'impossibilité de mettre en évidence les autolysines dans la plupart des affections. Mais il s'agit là d'une supposition et non d'un fait prouvé expérimentalement.

g) *Nature des isolysines.*

Nous avons vu qu'il était légitime d'admettre, avec les auteurs qui se sont occupés de cette question, que les isolysines étaient composées d'un anticorps et d'un complément.

Une objection que l'on a pu faire à cette dualité est que très fréquemment, lorsqu'on réactive un sérum isolytique par chauffage au bain-marie pendant une demi-heure à $+ 56^{\circ}$, il est impossible de le réactiver par addition de sérum frais, ce qui met en doute l'existence d'une sensibilisatrice hémolytique. En fait, c'est évidemment là une grosse objection. Elle a frappé les premiers auteurs qui l'ont remarqué. Camus et Pagniez sur 9 cas, n'ont pu réactiver qu'une fois, par addition de sérum frais, les liquides organiques et les sérums qu'ils examinaient. Dans les huit autres cas, ils ont échoué, ce qui leur a fait dire qu'il devient impossible d'attribuer à une iso-sensibilisatrice la propriété hémolysante constatée dans ces sérums. Et cependant, ajoutent-ils, l'existence d'une semblable substance n'est pas une simple vue de l'esprit.

N°	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	ÉTUDE DU SANG	
				Hémolyse	R. G.
1	Cr. Joseph	22	Rougeole	H ⁴ {	0,42 0,32
2	Mer. Hélène	12	Pneumonie	H ³ {	0,40 0,30
3	Meun. X.	3	Pneumonie	H ² {	0,42 0,34
4	Ing. François.	4	Streptococcie.	H ⁴ {	0,42 0,30
5	Coch. François.	3 1/2	Rougeole	H ² {	0,38 0,30
6	Dupl. Charles	3	Rougeole.	H ⁴ {	0,40 0,32
7	Col. Léon	17	Scarlatine	H ⁴ {	0,42 0,30
8	Zerr. Paul	3	Rougeole.	H ³ {	0,44 0,34
9	Bis. Fernand.	15	Rougeole	H ³ {	0,40 0,32
10	Mol. George	3	Scarlatine	H ³ {	0,38 0,28
11	Derb. Léonie.	3	Pneumonie	H ² {	0,40 0,30
12	Beul. Gabriel.	7	Rougeole.	H ³ {	0,42 0,30
13	Cont. Yvonne	12	Urticaire.	H ⁴ {	0,38 0,28
14	Bob. Maurice.	18	Rougeole.	H ¹ {	0,46 0,32
15	Court. Yvonne	2 1/2	Pneumonie	—	—
16	Per. Claudia	12	Rhumatisme	H ¹ {	0,46 0,34
17	Am. Joseph	12	Pemphigus.	H ³ {	0,38 0,28

PENDANT LA MALADIE		ÉTUDE DU SANG DANS LA CONVALESCENCE			
Globules rouges	Globules blancs	Hémolyse	R. G.	Globules rouges	Globules blancs
4.150.000	18.450	H ⁴ }	0,42 0,32	3.620.000	—
4.220.000	14.600	H ⁰ }	0,44 0,32	4.375.000	9.340
—	—	—	—	—	—
2.900.000	8.400	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
3.856.000	10.800	H ⁰ }	0,44 0,34	3.920.000	10.200
4.356.000	12.250	H ⁰ }	0,44 0,32	4.290.000	9.350
—	—	H ² }	0,44 0,34	—	—
4.182.000	8.200	H ⁰ }	0,42 0,32	3.566.000	6.875
—	—	H ⁰ }	0,44 0,32	—	—
4.375.000	11.450	H ⁰ }	0,42 0,32	—	—
4.250.000	11.325	H ⁰ }	0,46 0,34	—	—
4.185.000	15.500	—	—	—	—
4.460.000	9.450	H ⁰	—	—	—
—	—	H ¹ }	0,40 0,30	4.275.000	8.350
—	—	H ⁰ }	0,46 0,34	—	—
4.285.000	16.750	H ¹ }	0,44 0,32	—	—

D'ailleurs, ils remarquent qu'en ajoutant à un sérum isolyssinant une dose égale du même sérum chauffé, l'hémolyse est diminuée parfois, jusqu'à devenir nulle. Cette action empêchante du sérum chauffé est maxima quand on met d'abord un certain temps les globules en contact. Aussi, concluent-ils qu'il faut probablement admettre la production par le chauffage d'une antihémolysine puissante, qui, une fois l'alexine disparue, suffit à imprégner suffisamment les globules pour empêcher leur dissolution, lorsqu'on ajoute de l'alexine fraîche.

Ils admettent encore, comme action empêchante, l'agglutination globulaire. En effet, un sérum isolytique est ordinairement en même temps iso-agglutinant, sinon toujours. La réciproque n'est pas vraie; l'iso-agglutination existe souvent sans iso-hémolyse. Or, lorsqu'on mélange un sérum chauffé avec des globules, l'agglutination a lieu quand même, car les agglutinines, en tant qu'anticorps, résistent à une température plus élevée. Il est dès lors facile d'admettre que l'isolyse soit plus difficile une fois l'alexine fraîche ajoutée, en face de globules agglutinés. Pour notre part, nous croyons que l'agglutination est un phénomène défavorable à une isolyse complète.

Bien d'autres auteurs, sans expliquer l'impossibilité de réactiver, se bornent à l'enregistrer. Quelques-uns en concluent à l'absence de sensibilisatrice. Richardtz qui, sur 24 cas, n'a pu réactiver ses sérums que 6 fois, dit qu'il s'explique mal ce fait et pense au rôle possible « de l'action inhibitrice connue des sérums normaux sur certains agents hémolytants ». Ce n'est pas suffisant.

Il semble que dans les publications récentes, où l'on n'a pu réactiver des sérums chauffés, on conclut bien

vite à l'absence d'iso-sensibilisatrice, et que l'on ne tiennne pas suffisamment compte des travaux de MM. Camus et Pagniez et de la notion du pouvoir anti-hémolytique que développé par le chauffage.

Dans les examens que nous avons faits, il nous est arrivé fréquemment aussi de ne pouvoir réactiver nos sérums. Une chose nous étonnait surtout, c'était de voir que, parmi eux, certains hémolysaient un peu, d'autres beaucoup, d'autres pas du tout après chauffage et addition de sérum frais. Il n'y avait même pas là un rapport constant à établir entre l'intensité de l'iso-hémolyse obtenue avec le sérum non chauffé, et celle obtenue après la réactivation. C'est ainsi que des sérums très isolysants n'hémolisaient ensuite plus du tout, et que d'autres, qui isolysaient très peu, conservaient le même pouvoir hémolytique. Ce fait nous avait paru militer en faveur du développement d'une antihémolysine variable d'intensité avec les sérums, et parfois, capable de neutraliser complètement la réaction.

Nous pouvons démontrer que le fait de ne pouvoir réactiver un sérum quel qu'il soit après chauffage n'engage en rien la constitution de l'hémolysine sérique, et que l'on ne peut induire de ce fait à l'absence de sensibilisatrice.

En effet, que cherche-t-on en chauffant un sérum ? A détruire l'alexine, tout en laissant subsister la sensibilisatrice. Or, le chauffage ne permet pas, la plupart du temps, notamment dans les sérums hétéro ou isolytiques, de faire la preuve de cette substance. Elle existe cependant.

Si, au lieu d'inactiver un sérum par le chauffage, on

l'inactive par agitation, on arrivera à se débarrasser de l'alexine, sans faire naître aucune antihémolysine, et, dès lors, la réactivation à l'aide d'un peu de complément frais, permettra de mettre en évidence l'anticorps que la méthode précédente ne permettait souvent pas de déceler.

A cet effet, poursuivant nos recherches sur l'agitation du complément, nous avons établi les expériences suivantes.

a) *Absence d'antihémolysine dans les sérums agités.*

EXPÉRIENCE I.

Hétérolysine de chien — Globules mouton.

Sérum artificiel 9 ‰	Globules mouton à 1/10 ^e	Sérum chien normal	Sérum agité à vide 5 heures (non privé d'alexine)	Sérum agité aéré 5 heures (privé d'alexine)	Sérum chauffé à +56° (inactivé)	H
1 cc.	0,5	0.1	0.1	—	—	H ³
»	»	»	0.2	—	—	H ^{3.4}
»	»	»	0.3	—	—	H ⁴
»	»	»	—	0.1	—	H ^{2.3}
»	»	»	—	0.2	—	H ^{2.3}
»	»	»	—	0.3	—	H ^{2.3}
»	»	»	—	—	0.1	H ²
»	»	»	—	—	0.2	H ^{1.2}
»	»	»	—	—	0.3	H ^{0.1}

H¹ = faible hémolyse.

H⁴ = hémolyse totale.

Si l'on se rappelle ce que nous avons dit plus haut, concernant la destruction de l'alexine par l'agitation, on analysera facilement les résultats de l'expérience.

L'addition de sérum agité à vide en quantité crois-

sante ne fera qu'augmenter l'hémolyse, car l'alexine n'est pas détruite, mais seulement diminuée légèrement. L'addition de sérum agité à l'air, où l'alexine a été complètement détruite, ne modifie aucunement l'hémolyse obtenue avec le sérum seul. On aura beau ajouter du sérum agité, comme il n'exerce point d'action antihémolytique, l'hétérolyse subsistera pareille à elle-même.

Au contraire, l'addition de doses croissantes du même sérum chauffé entravera l'action du sérum neuf au point de l'annihiler presque à la dose de 0,3 contre 0,1 de sérum frais.

Voici le même exemple concernant deux isolysines :

EXPÉRIENCE II.

Isolysine de malade atteinte d'urticaire.

Sérum de la malade	Sérum agité à l'air 4 heures	Sérum chauffé à + 56°	Globules humains lavés	H
0,3	0,2	—	1 goutte	H ³
0,3	0,3	—	1 »	H ³
0,3	—	0,2	1 »	H ¹
0,3	—	0,3	1 »	H ⁰

Ici, la sensibilisatrice est masquée presque entièrement à la dose de 0,2 de sérum chauffé pour 0,3 de sérum normal. Elle disparaît à une dose supérieure. Cette disparition est cependant fausse et n'est due qu'à la présence trop considérable d'antihémolysine due au chauffage. L'addition de sérum agité à l'air et inactivé, ne modifie pas le pouvoir du sérum frais.

EXPÉRIENCE III.

Isolysine de malade hémophile.

Sérum du malade	Sérum agité à l'air 7 heures	Sérum chauffé à + 56°	Globules humains lavés	H
0,3	0,3	—	1 goutte	H ³
0,3	0,4	—	1 »	H ³
0,3	—	0,3	1 »	H ^{1.2}
0,3	—	0,4	1 »	H ¹

Si au lieu de se servir de sérums isolytiques très puissants, on se sert de sérum isolytiques faibles, dès que l'on ajoute du sérum chauffé, il devient impossible, presque toujours, d'obtenir la moindre trace d'hémolyse : l'addition de sérum agité non alexique est sans effet appréciable.

Au reste, cette absence totale ou subtotale (car il faut faire la part des exceptions qui peuvent se produire) d'antihémolysines dans les sérums inactivés par agitation, est un phénomène d'ordre très général, qui ne concerne pas seulement les propriétés hétérolytiques ou isolytiques des sérums. Si on ajoute des doses croissantes de sérum inactivé par agitation ou par chauffage à une même dose d'alexine de ce sérum, destinée à réactiver un couple hémolytique, on se rendra compte que, dans les tubes où l'alexine fraîche se trouve en présence de sérum chauffé, il y a diminution ou empêchement de l'hémolyse, tandis que celle-ci se produit très complètement dans les tubes où l'on a ajouté à l'alexine fraîche du sérum agité. Voici un premier exemple typique à cet égard :

Sur un couple hémolytique lapin-anti-mouton, nous faisons agir 0,1 d'alexine neuve de cobaye. Il se produit une hémolyse totale en une demi-heure, à +37°.

Dans quatre tubes (2 pour chaque espèce d'inactivation), ajoutons maintenant au couple hémolytique et à 0,1 d'alexine fraîche, respectivement 0,5 et 0,9 du même sérum qui fournit l'alexine et dont une partie a été inactivée par chauffage, l'autre par agitation. Au bout d'une demi-heure, les résultats sont les suivants :

TUBES	Sérum artificiel à 9 ‰	Globules de mouton à 5 ‰	Alexine fraîche	Sérum inactivé par chauffage	Sérum inactivé par agitation	Hémolyse
1.	1 cc.	1 cc.	0,1	0,5		H ^{2.3}
2.	»	»	»	0,9	—	H ¹
3.	»	»	»	—	0,5	H ⁴
4.	»	»	»	—	0,9	H ⁴

Plus nette encore apparaît cette différence de pouvoir antihémolytique dans une expérience analogue qui a pour étude non plus de l'alexine de cobaye, mais de l'alexine d'homme. Ici aussi, elle sert à réactiver le même couple hémolytique, et on oppose à son action les mêmes proportions (0,5 et 0,9) de sérum d'homme chauffé ou inactivé par agitation.

TUBES	Sérum artificiel à 9 ‰	Globules de mouton à 5 ‰	Alexine fraîche	Sérum inactivé par chauffage	Sérum inactivé par agitation	Hémolyse
1.	1 cc.	1 cc.	0,1	0,5	—	H ¹
2.	»	»	»	0,9	—	H ⁰
3.	»	»	»	—	0,5	H ⁴
4.	»	»	»	—	0,9	H ⁴

Dans ces deux expériences, l'addition de 0,5 et de 0,9 de sérum agité n'a eu aucune action empêchante sur l'action de l'alexine fraîche du même sérum. Au contraire, l'addition des mêmes doses de sérum chauffé a réduit ou a même empêché l'hémolyse de se faire. On pourrait multiplier les exemples à l'infini.

Aussi, pouvons-nous conclure que l'inactivation des sérums par agitation ne donne naissance à aucune antihémolysine, ou bien seulement à des traces assez minimes de cette substance, pour qu'il n'y ait pas de comparaison à établir avec celles qui résultent du chauffage à $+56^{\circ}$.

b) Réactivation des sérums agités à l'air.

Si nous pouvons réactiver des sérums naturellement hémolytiques privés d'alexine par agitation, alors que nous échouons dans une pareille tentative après chauffage, nous pourrions conclure sans erreur à ce que nous prétendons, à savoir que la sensibilisatrice est masquée par l'antihémolysine développée à $+56^{\circ}$, et qu'elle existe quand même on ne peut pas la mettre en évidence.

Nous avons fait des essais qui sont confirmatifs de cette façon de penser; en voici seulement quelques-uns.

1. — *Réactivation d'un sérum hétérolytique de lapin.*

Sérum agité à l'air pendant 4 heures	Sérum chauffé à $+56^{\circ}$	Alexine humaine	Globules humains	H
0,5	—	2 gouttes	1 goutte	H ²
—	0,5	2 »	1 »	H ⁰

2. — Réactivation d'un sérum isolytique faible.

Sérum agité à l'air pendant 4 heures	Sérum chauffé à +56°	Alexine humaine	Globules humains	H
0,5	—	2 gouttes	1 goutte	H ²
—	0,5	2 »	1 »	H ⁰

3. — Réactivation d'un sérum isolytique puissant.

Sérum agité à l'air pendant 7 heures	Sérum chauffé à +56°	Alexine humaine	Globules humains	H
0,5	—	2 gouttes	1 goutte	H ³
—	0,5	2 »	1 »	H ^{1.2}

Ces expériences, répétées maintes fois, suffisent à établir l'existence d'une sensibilisatrice, même dans les sérums lytiques naturels où l'on échoue dans la recherche avec chauffage à +56°.

D'ailleurs, il y a encore un autre facteur qui intervient pour diminuer l'hémolyse dans la réactivation des sérums chauffés, indépendamment de la naissance de toute autre hémolysine. Quoique, en principe, les anticorps hémolytiques résistent à +56°, il en est, comme le dit Weinberg, qui succombent à cette température : la quantité ainsi détruite, nulle ou presque nulle pour certains sérums, peut atteindre jusqu'à 80 p. 100. Or, il ne nous a pas semblé, et Sthümer en a fait la remarque, que l'agitation diminue les ambocepteurs. Cette diminution des ambocepteurs hémolytiques à la suite du chauffage a été constatée nettement par nous sur un sérum de chien,

agissant sur des globules de poulet, comme l'atteste l'expérience suivante. Nous nous étions rendu compte auparavant que le sérum chauffé ne renfermait pas d'antihémolysine appréciable pouvant gêner la réactivation.

Sérum chien inactivé par chauffage à +56°	Sérum chien inactivé par agitation	Alexine fraîche	Globules de poule à 1/2	II
0,8	—	4 gouttes	1 goutte	H ¹
—	0,8	4 »	1 »	H ³

La réactivation du sérum chauffé n'a pu donner qu'une très faible hémolyse. Or, puisqu'il n'y avait pas d'antihémolysine développée dans le sérum, il est logique d'attribuer ce résultat à la diminution très considérable des ambocepteurs hémolytiques.

Donc, le chauffage est un moyen détestable d'inactivation des sérums. L'agitation lui est infiniment préférable, car elle n'agit pas sur les sensibilisatrices et, de plus, ne suscite pas d'antihémolysines.

Cependant, nous convenons que dans quelques cas l'intensité de l'hémolyse obtenue après réactivation était un peu moins intense que celle produite par le même sérum à l'état frais. Quoiqu'il soit possible de rapporter ceci au développement d'une légère antihémolysine due à l'agitation, il est, d'autre part, possible de faire intervenir l'action conservatrice et antihémolytique normale de tout sérum frais, représentée ici par l'alexine ajoutée pour la réactivation, ce qui serait en conformité avec les vues émises par Besredka. Camus et Pagniez avaient déjà pensé à la possibilité d'une telle action en 1902.

h) *Valeur des isolysines.*

De tout ce qui précède, de la constitution, de l'origine des isolysines, il s'ensuit que l'on ne peut leur refuser un rôle actif dans l'économie du sujet chez qui elles existent.

On pourrait, à la rigueur, les soupçonner substances indifférentes, si elles eixstaient chez les gens sains. Mais, quoi qu'en aient dit Ascoli, Agazzi et quelques auteurs qui ont prétendu les y rencontrer, on ne peut, sans conteste, y admettre leur présence, même à titre d'exception. C'est ainsi que concluent Crile et Richardtz, qui ont pratiqué la recherche des isolysines sur 340 personnes bien portantes et n'ont jamais pu les mettre en évidence. Personnellement, nous n'avons examiné le sang que d'un nombre trop restreint de personnes saines pour éluder autrement que par raisonnement la présence des isolysines. Les quelques examens que nous avons pratiqués, une vingtaine environ, ne nous ont jamais permis de les déceler.

Ainsi que le pensaient Camus et Pagniez, il serait illogique qu'une substance nettement hémolysante pour des globules étrangers fût sans action sur les globules du sujet lui-même. Les isolysines, comme les autolysines, dont elles sont sœurs, doivent être considérées comme facteurs de déglobulisation. Leur action, passagère dans la plupart des infections aiguës, n'a sans doute pas le temps de produire de gros désastres globulaires. C'est dans les affections chroniques, les anémies, qu'elles atteignent leur maximum d'effet. Néanmoins, les numé-

ractions que nous avons pratiquées dans les maladies aiguës, où elles existaient, nous montrent clairement leur action anémiante. Sans doute, sitôt disparues, l'organisme réparera les vides causés, mais lorsque leur présence se prolonge, on peut assister à la production de phénomènes anémiques véritables. En se reportant au tableau que nous avons précédemment établi, à propos de la résistance globulaire, on verra qu'aux isolysines puissantes correspond une déglobulisation marquée (voir surtout n^{os} 4, 6, 9).

D. — LES ISOLYSINES DANS LES AFFECTIONS CHRONIQUES.

Les deux grandes affections chroniques où l'on rencontre des isolysines sont la tuberculose et le cancer, et l'on peut dire que toutes les publications faites les concernent d'une façon presque exclusive. A de rares exceptions près, c'est en Allemagne et aux Etats-Unis que nous sommes obligé d'emprunter des documents, très restreint étant le nombre des auteurs qui s'en sont préoccupés en France.

Nous n'avons pas l'intention d'énumérer successivement toutes les maladies chroniques dans lesquelles on peut rencontrer des isolysines : la liste en serait fastidieuse. Tout d'abord, nous excluons de ce groupe, pour les étudier séparément à la fin de cette troisième partie, les anémies et les ictères hémolytiques. Ce sont là des processus spéciaux, où les lysines ont une prépondérance si marquée qu'elles constituent la maladie, ou sont tout au moins en corrélation très intime avec son évolution

et ses symptômes, l'existence de lysines se manifestant par des signes extérieurs, anémie ou ictère. Nous nous bornerons donc ici à l'étude d'ensemble des affections chroniques où les isolysines restent cachées, ou tout au moins n'influent pas suffisamment sur l'allure générale de l'état morbide, pour lui imprimer un cachet spécial.

Au cours de l'examen de quelques affections, nous examinerons en même temps si la présence d'isolysines peut être d'un recours quelconque pour la différenciation des états similaires et voisins; ces applications trouveront leur maximum d'intérêt en ce qui concerne les cancers, et parmi eux, le cancer d'estomac, qu'il sera intéressant de comparer au point de vue lytique, avec les maladies qui interviennent habituellement dans la discussion du diagnostic, spécialement l'ulcère du pylore.

a) *Malaria.*

Les recherches exécutées dans la malaria sont peu nombreuses. Lo Monaco et Panichi trouvèrent les premiers les propriétés isolytiques dans cette affection. Puis Ascoli confirma leurs observations. Dans la suite on ne rencontre pas d'indications, autre que celles de Buttler et Mefford concernant un cas de paludisme avec isolysine, et les travaux très intéressants de de Blasi (1906, 1908, 1910). Cet auteur, après avoir constaté maintes fois la présence d'hémolysines dans les sérums des paludéens, a essayé d'inactiver ces sérums par chauffage à $+56^{\circ}$. Or, fait curieux, il a remarqué que assez fréquemment il n'y avait pas destruction de la substance hémolysante à cette température.

Même à $+70^{\circ}$, il lui est arrivé de ne pas inactiver les sérums. Il a constaté ces hémolysines dix fois chez 17 malades atteints de fièvre tierce bénigne et deux fois chez 4 malades atteints de fièvre quarte.

Quand il s'agit de malades atteints de tierce maligne, il est plus difficile d'obtenir un résultat positif, et il faut pour cela prélever le sang au moment ou de suite après ces accès. Au contraire, l'hémolysine des fièvres tierces bénignes et des fièvres quartes subsiste longtemps dans le sérum. Dans vingt rechutes de fièvre tierce maligne, la réaction fut toujours négative. Enfin, la quinine qui abaisse un peu le pouvoir hémolytique du sang, n'a aucune action sur l'hémolysine des fièvres tierces malignes, qui paraît ainsi se différencier assez sensiblement de celles des autres états paludéens.

Le fait que ces hémolysines résistent souvent à 70° , empêche de considérer la plupart de ces substances comme composées d'un anticorps et d'un complément. Il s'agit là de lysines spéciales, ayant leur origine dans une autre cause que la destruction et la résorption des globules rouges, et comme il est bien établi d'autre part que l'hématozoaire de Laveran est un grand destructeur d'hématies, il est probable que c'est dans les produits qu'il sécrète que l'on doit chercher la source de ces substances hémolysantes.

b) *Syphilis.*

La syphilis est un des états chroniques qui s'accompagnent d'isolysines sériques. Habituellement méconnues, ces isolysines peuvent devenir assez fortes pour traduire leur présence par un ictère, comme nous le verrons plus

loin. Mais nous n'avons ici en vue que les isolysines sans manifestation extérieure. Franck Smiethies, sur 19 cas de syphilis diverses, a 4 réactions positives, 11 négatives, 4 douteuses. Kelling rencontre cinq fois des isolysines sur 9 cas. Par contre, Richardtz a pratiqué 22 examens de syphilis à tous les stades sans pouvoir déceler une seule fois des substances isolytiques. Fontana et Pollio ont trouvé des autolysines et des isolysines assez fréquemment.

Personnellement, nous n'avons examiné que douze cas de syphilis primaire ou secondaire, présentant toutes des accidents cutanés : nous n'avons eu qu'une fois présence d'isolysines détruite à + 56° et non réactivable par le chauffage.

Ces isolysines rentrent dans le groupe des lysines à deux constituants : un anticorps et le complément.

c) *Ankylostomiase.*

Le sérum de malades porteurs d'ankylostome duodénal peut renfermer, comme celui des paludéens des substances lytiques pour des globules de même espèce, mais d'origine différente. En effet, Noc a rencontré dans ces sérums des substances lytiques résistant à + 56°. Elles provenaient probablement de produits directs du parasite.

En tout cas, il peut y avoir des isolysines vraies. Leur étude a été faite particulièrement par de Blasi en 1909. Cet auteur a vu que le sérum est rarement hémolytique à l'état frais, mais qu'il le devient dès qu'il a été dilué et réchauffé. Il existerait ainsi dans le sérum frais une anti-

hémolysine quelconque à laquelle il faut attribuer la non-activité constatée à l'état frais. Il serait intéressant de reprendre cette étude, mais nous n'en avons pas eu l'occasion.

Au reste, la présence de substances isolytiques n'est pas constante : Ascoli n'a rien trouvé chez deux malades porteurs d'ankylostome.

d) *Affections diverses.*

On a pu incidemment rencontrer des isolysines au cours du diabète, du saturnisme, de certaines néphrites, (Whitemore). Il s'agit là de faits très rares. Dans toutes les affections ci-dessous la recherche a constamment été négative.

Angines	10	Diabète	6
Bronchites	6	Cardiopathies	5
Asthme	1	Affections nerveuses	7
Néphrite	5	Actynomycose	1
Urémie	1	Goitre exophtalmique	1
Lithiase	7	Maladie de Reynaud	1
Cirrhose	2	Saturnisme	6
Goutte	1		

e) *Tuberculose.*

C'est ici que l'on rencontrera peut-être le plus fréquemment des substances isolytiques, quoique les avis à ce sujet soient partagés, les uns avec Crile, Weinberg et Mello, penchant pour la tuberculose, les autres, ce sont les plus nombreux, pour le cancer. C'est dire que si l'on écarte les affections aiguës et la syphilis on est à peu près

certain, lorsqu'on trouve une isolysine dans un sérum, d'avoir affaire à un tuberculeux ou à un cancéreux.

Encore faut-il faire des distinctions, car il y a tuberculose et tuberculose. Les tuberculoses ouvertes ne donnent pas le même pourcentage que les tuberculoses fermées; la phtisie pulmonaire est plus isolysante que les tuberculoses chirurgicales.

Dans leurs statistiques, les très nombreux auteurs qui se sont occupés de cette question ont souvent le tort de ne pas détailler par une indication clinique les chiffres globaux qu'ils rapportent. Aussi, quoique les études aient été répétées et portent sur des centaines de cas, il est difficile de se faire une opinion très exacte sur la fréquence des isolysines dans les diverses formes de cette maladie.

Sans faire un historique sans intérêt, nous rappellerons que c'est encore à Ascoli, à Camus et Pagniez que l'on doit les premières constatations. Après eux, ce furent presque exclusivement des Américains qui poursuivirent les recherches, Ottenberg et Epstein, Crile, Weill, Smieties, Buttler et Mefford, Upcott, Schleiter, etc. En Allemagne, il n'y a guère que Richardtz, Kelling et Agazzi qui s'en soient occupés.

Si nous prenons les résultats globaux de ces auteurs, nous arrivons à un total de 285 cas (les nôtres y compris).

Sur ces 285, 155 présentaient des isolysines (54 %).

Nous donnons ci-dessous le détail de ce qui appartient à chacun.

Ainsi qu'on le remarque, il y a des différences énormes de pourcentage. Crile arrive à 92 %, tandis que Johnstone et Canning indique 16,2 % et nous-même 27,7 %

Noms	Totaux	Cas positifs	Cas négatifs	Pourcentage des cas positifs
Camus et Pagniez	3	1	2	
Crile	52	48	4	92 %
Smiethies	40	13	27	34.6 %
Buttler et Mefford	8	3	5	
Ottenberg et Epstein	6	5	1	
Kelling	9	7	2	
Agazzi	6	3	3	
Weinberg	60	42	18	70 %
Upcott				50 %
Richardtz	40	21	19	52 %
Dufourt	18	5	13	27.7 %
Johnstone et Canning	43	7	36	16.2 %
	285	155	130	

seulement. Sans doute, cela peut provenir de techniques un peu dissemblables, mais là n'est point seulement la cause de pareille divergence. Cela doit provenir surtout de la différence de nature des tuberculoses observées, de leur lieu d'origine, de leur période d'évolution.

Crile garde ses sérums 24 heures à la glacière avant de s'en servir ; il est possible que l'on obtienne des résultats positifs en plus grand nombre en conservant ainsi pendant longtemps le sérum avant de le faire agir. D'autre part il laisse le mélange sérum et globules pendant deux heures à l'étuve, après l'avoir exposé au froid pendant un instant, ce qui aurait comme conséquence d'augmenter l'hémolyse.

Richardtz emploie à peu près la méthode, mais n'expose pas le mélange au froid.

D'autres se servent du sérum peu d'heures après qu'il

s'est séparé du caillot, et laissent deux heures à l'étuve le mélange globules + sérum.

Personnellement, employant le sérum environ trois à quatre heures après la prise du sang, nous notons nos résultats, au bout seulement d'une demi-heure d'étuve. Ceci explique une partie de la divergence du pourcentage, car ainsi que le dit Richardtz, un sérum non isolysant peut au bout d'un assez grand nombre d'heures de conservation, en moyenne 12 à 24, acquérir des propriétés isolysantes. Mais que faut-il en penser ?

Si d'autre part nous envisageons non plus les méthodes, mais les cas divers de tuberculose soumis à l'examen, nous voyons qu'il faut établir de grandes distinctions.

Dans la tuberculose pulmonaire fermée, les isolysines sont rares. A mesure que les lésions se ramollissent et s'ouvrent à l'extérieur, ces substances apparaissent en plus grand nombre. Enfin, elles sont extrêmement fréquentes dans les phtisies cavitaires de la troisième période. Les cinq cas positifs que nous avons trouvés se rapportaient à ce dernier groupe.

Si l'on considère les pleurésies, on voit que la présence d'isolysines y est très inconstante. La plupart du temps, elles sont absentes et l'on peut se demander lorsqu'on les rencontre, s'il n'y a pas par dessous la plèvre, une lésion pulmonaire déjà sérieuse qui les détermine.

Dans la tuberculose rénale à forme chirurgicale il existe assez fréquemment des isolysines. Sur sept cas, Kelling, les a constatées quatre fois.

Dans les formes de tuberculose chirurgicale en général, les isolysines sont absentes au début : elles commen-

N°.	NOMS	AGE	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	TEMP.	Hémoanalyse
1	Fauch. Louise	14 ans	φ θ pulmonaire 2° et 3° degré . . .	39, 2	H ²
2	Mag. Marie.	5 —	φ θ pulmonaire cavitaire . . .	39, 6	H ⁰
3	Bl. Lucie	6 —	Granulie.	39	H ⁰
4	Big. Joseph	19 —	Pleurésie φ θ post-rubéolique . . .	39	H ⁰
5	Sal. X.	25 —	φ θ pleuro-péritonéale . . .	39	H ⁰
6	Char. X.	18 —	φ θ pneumonie chronique . . .	39	H ⁰
7	Ros. Inès	12 —	Adipose - sommet induré . . .	37	H ⁰
8	Ros. Hélène	11 —	Anémie suspecte de φ θ . . .	37	H ⁰
9	Duc. Louise	23 —	Rhumatisme φ θ	37, 8	H ⁰
10	Chol. Louise	36 —	φ θ pulmonaire cavitaire . . .	39	H ²
11	X.	75 —	φ θ pulmonaire cavitaire . . .	39	H ³
12	Gare. Romane.	75 —	Adénite, rhumatisme φ θ, brightisme.	38	H ⁰
13	Ger. Gib.	75 —	φ θ ulcéreuse du P. D.	38	H ²
14	Durd. X.	75 —	φ θ ulcéreuse bilatérale . . .	39	H ⁰
15	Ch. X.	75 —	φ θ fibreuse rétréc. mitral . . .	38	H ⁰
16	Can. X.	75 —	φ θ pulmonaire chronique . . .	38, 2	H ⁰
17	Hud. X.	75 —	Caverne gauche, polynévrite . . .	37, 8	H ²
18	Aub. X.	75 —	φ θ pleuro-péritonéale	38, 4	H ⁰

céant à se montrer lorsqu'il y a formation de caséum, ou destruction tissulaire abondante, ou ouverture des lésions à l'extérieur.

La granulie ne paraît guère de nature à déterminer des isolysines. Il en est ainsi des méningites, tout au moins de la forme granulique.

En ce qui concerne les tuberculoses péritonéales, on a pu maintes fois déceler des isolysines dans le sang. Nous avons échoué dans un cas de ce genre. Enfin, si l'on s'adresse aux bacilloles larvées, telles que sommets indurés, adhérence pleurales, adénopathies diverses non suppurées, scrofule, anémie suspecte, etc., ce n'est que par exception que l'on aura un examen positif.

Voilà, rapidement résumé ce qui concerne la tuberculose au point de vue isolytique. Mais il faut rappeler ici une hémolyse spéciale que Crile a décrite comme étant exclusivement le fait de cette affection, et que l'on a appelée depuis la « reverse hemolysis » (1908). Elle consiste en ce fait que les globules du sujet tuberculeux mis en présence de sérum de personnes normales s'hémoysent. Cette réaction, qui semble tenir à une fragilité de nature spéciale, existerait plus fréquemment que la réaction isolytique habituelle chez les phtisiques. Crile prétend l'avoir trouvée dans 100 p. 100 des cas où il l'a cherchée, tandis que les isolysines n'existent que dans 92 % des cas. Il oppose cette réaction hémolytique inverse à ce que l'on trouve chez les cancéreux où seules existeraient les isolysines, et par suite la considère comme spécifique de la tuberculose. C'était aller tout de même un peu loin en affirmation. On ne tarda pas à s'en apercevoir.

Johnston et Cauning en 1909 réduisirent en effet considérablement la partie de la « reverse hemolysis » en ce qui concerne son extension dans la tuberculose et leurs recherches les amenèrent à admettre que cette hémolyse ne se voit pas dans les cas de tuberculose larvée, ou de tuberculose fermée, à lésions discrètes, à symptômes cliniques douteux. Elle existe quelquefois dans les tuberculoses chirurgicales au début, avant qu'il y ait ramollissement et ulcération. Elle coïncide avec les périodes avancées de toutes les espèces de tuberculoses. Sur trente cas de phtisie pulmonaire au début ou latente, jamais ils n'ont pu constater de « reverse hemolysis ».

Smiethies, sur 45 cas, ne trouve que cinq fois ce phénomène, Buttler et Mefford, sur 8 cas, ont huit échecs.

Enfin, Kelling constate que ceci n'est pas spécifique de tuberculose et existe chez les cancéreux. Richardtz étudiant cette même réaction comparativement obtient 37 résultats positifs sur 73 cas de cancer (52 %) et 29 résultats positifs sur 40 cas de phtisie (72 %).

Il n'y a donc pas là d'éléments sérieux de diagnostic.

De tout ceci, nous pouvons conclure que parmi les maladies hémolysantes, la tuberculose occupe une place prépondérante, ou tout au moins égale à celle du cancer. En fait, lorsque l'on constate une isolysine, chez un individu atteint d'affection chronique, il y a certains cas où le diagnostic clinique hésite entre cancer ou tuberculose. C'est surtout lorsqu'on se trouve en présence d'une anémie inexpliquée, ou d'une tumeur abdominale profonde dont la nature reste douteuse, qu'il y aurait intérêt à avoir un élément biologique pouvant trancher dans un sens ou dans l'autre le problème qui se pose. Il faut

avouer que ce n'est pas la recherche des propriétés isolytiques du sérum qui sera d'une aide quelconque à ce sujet.

f) *Cancer.*

Vouloir donner même une analyse rapide de tout ce qui a été publié sur les isolysines dans le cancer exigerait un volume entier. Comme pour la tuberculose, on a cru au début que la constatation de substances isolytiques dans le sérum des cancéreux était d'une importance primordiale. Là aussi, il a fallu en rabattre et se borner à conclure que le cancer est souvent accompagné d'isolysines sériques, mais qu'il ne peut s'agir là d'une règle absolue. Au reste, les statistiques le prouvent.

Nous avons groupé dans ce tableau 679 cas de can-

Noms	Total	Cas positifs	Cas négatifs	Pourcentage
Crile	153	130	23	85 %
Johnstone et Canning	42	36	6	
Smiethies	24	14	10	
Buttler et Uefford . .	22	13	9	
Agazzi	31	12	19	38,7 %
Schleiter	20	15	5	75 %
Kelling	36	17	19	43 %
Richardtz	73	34	39	46 %
Upcott	34	17	17	50 %
Fraënkel	21	13	6	
Weinberg et Mello . .	100	29	71	29 %
Whitemore	22	8	14	36 %
Weil	23	11	13	
Janeway	27	12	15	
Harold Arnold . . .	13	12	1	
Ottenberg et Epstein .	38	28	10	76 %
	679	403	267	

cancers, non compris les sarcomes, étudiés par 16 auteurs différents. Ces 679 cas ont donné 403 fois des isolysines, c'est-à-dire dans la proportion de 59,3 %. Krida qui a de son côté réuni 472 cas de cancers appartenant à 10 auteurs, arrive à un pourcentage positif un peu plus fort : 67 %.

Les auteurs donnent, comme on peut s'en rendre compte, des pourcentages tellement variables, que l'on peut appliquer aussi au cancer les réflexions que nous avons émises pour la tuberculose. Il s'agit là de différences dues en partie aux méthodes qui ne sont pas les mêmes, en partie à la nature et au lieu d'origine du cancer ou à son époque d'évolution.

On est d'accord pour admettre que les carcinomes au début et les squirrhes s'accompagnent moins facilement d'isolysines. Ces substances apparaissent surtout lorsque le cancer entre dans la période d'ulcération, de nécrose interstitielle, lorsqu'il se produit des destructions abondantes de tissus et des hémorragies locales. On aura donc d'autant plus de chance d'avoir une recherche positive que l'affection cancéreuse sera plus avancée en âge. Cependant, certains ont prétendu à tort selon nous, que les vieux cancers inopérables étaient fréquemment dépourvus d'isolysines, quoique ces corps aient pu exister auparavant. Ils donnent comme argument que l'organisme épuisé ne lutte plus par la production d'une hémolysine contre les déchets globulaires ou autres formés au niveau de la tumeur. Ce point paraît discutable, quoiqu'il soit défendu par Crile. En effet, plusieurs auteurs ont constaté des isolysines dans des cas de cancers très avancés et inopérables, notamment Weinberg et Mello,

et Richardtz. Sur un total de 33 cas de cancers généralisés inopérables, ces derniers auteurs ont trouvé des isolysines dans 13 cas, soit 39 %, chiffre encore important.

Le lieu d'origine et de développement de la tumeur maligne est aussi à considérer. Nous rapportons plus bas un certain nombre de cancers appartenant à des organes très divers et accusant de ce fait des teneurs en isolysines entièrement opposées.

Le cancer qui dans ce tableau serait le plus isolytique

Maladies	Cas avec isolysine	Cas sans isolysine	Totaux	Pourcentage des cas positifs
Cancer d'estomac.	30	29	59	51 %
Gastrite chronique	0	13	13	7 %
Dyspepsies diverses.	0	5	5	
Ulçère d'estomac.	3	18	21	
Cancer de l'intestin et du rectum	13	19	32	40 %
Cancer du foie.	4	10	14	33 %
Cancer de l'utérus	14	18	32	43 %
Cancer du pancréas.	0	5	5	?
Cancer du rein.	13	11	26	74 %
Cancer de l'œsophage.	0	4	4	?
Cancer de la lèvre et de la langue	4	6	10	66 %
Cancer de la face et de la peau.	5	12	17	41 %
Cancers divers	11	17	28	39 %
Total des cancers seuls. .	96	131	227	42 %

est le cancer du sein (74 % d'isolysines). Ce chiffre nous paraît cependant un peu fort. Sans doute, les auteurs dont nous avons compris les cas dans cette statistique avaient principalement eu affaire à des tumeurs déjà ulcérées et bourgeonnantes. Les cancers de la lèvre et

de la langue semblent aussi volontiers hémolysants (66 %). Ceux des téguments le sont peu en général. Il en est de même des cancers du foie (35 %), du pancréas dont nous avons trop peu d'exemples pour donner un pourcentage.

Parmi les cancers du tube digestif, ceux de l'estomac et du rectum seuls sont fréquemment hémolysants. Ceux de l'intestin grêle le sont un peu moins. Les chiffres pour le tractus gastro-intestinal oscillent autour de 50 % de cas positifs.

Enfin, les cancers de l'utérus ne sont pas à négliger à ce point de vue (43 %).

Le pourcentage total n'est ici que de 42 %, proportion un peu basse assurément, ce qui prouve que l'on peut modifier facilement les statistiques.

Aussi, comme conclusion générale, on peut admettre, sans trop s'arrêter aux divergences des auteurs, que la moitié des sujets cancéreux renferment une isolysine dans le sang, et que, à part la période tout à fait terminale de la maladie, on a d'autant plus de chances de la mettre en évidence, que la tumeur est plus développée, plus nécrotique et plus avancée en âge.

Nous avons placé à côté du cancer d'estomac quelques affections qui peuvent intervenir dans le diagnostic, telles que l'ulcère rond, les gastrites chroniques et des dyspepsies diverses. En face d'un sujet âgé, se plaignant de troubles gastriques, de douleurs pendant ou après les repas, que de fois n'a-t-on pas hésité sur la nature de la lésion. Sans doute la recherche des lysines ne reste qu'une bien modeste épreuve de laboratoire. Mais il est certain que la constatation de ces substances, très

rare dans les affections non cancéreuses de l'estomac (7 %) sera un élément de plus qui étayera un diagnostic hésitant. Aussi pensons-nous que leur recherche a peut-être été un peu négligée en France, relativement à l'importance sans doute exagérée qu'on leur a accordée en Allemagne ou aux Etats-Unis.

Si l'on compare, comme l'on fait Kelling et Weinberg, les rapports qui existent chez les cancéreux entre la teneur du sang en hétérolysines et en isolysines, on se rend compte que l'on trouve moins facilement des isolysines qu'un index hétérolytique élevé.

Weinberg et Mello, sur 100 cas, notent 42 fois une teneur sanguine élevée en hétérolysine anti-mouton et 29 fois seulement des isolysines (il s'agit là d'un pourcentage très faible). Kelling, qui étudie sur 36 cancers les isolysines comparativement aux hétérolysines de poule trouve 29 fois ces dernières substances et seulement 17 fois des isolysines. D'ailleurs, pas plus les unes que les autres, elles n'ont de caractère spécifique, et en pratique, comme on n'a pas toujours à sa disposition du sang de poule ou de mouton, on aura plutôt fait de rechercher l'isolyse.

La « reverse hemolysis » de Crile peut aussi bien se voir dans le cancer que dans la tuberculose, quoiqu'un peu moins fréquemment. Smiethies l'a vu exister 4 fois sur 31 cas où il l'a cherchée; Agazzi l'a rencontrée dans 38,7 % des cas, Richardtz dans environ la moitié, Wyman Whitmore 8 fois sur 23.

Nous n'avons pas encore parlé des sarcomes. Ce genre de tumeurs se comporte comme les carcinomes. Sur 22 cas fournis par Johnstone et Canning, Whitmore,

Richardtz, etc, il y en a 16 dont le sang est isolytique, ce qui fait même une proportion plus élevée que dans le cancer à proprement parler.

Un point très intéressant est de constater la disparition des isolysines une fois que l'on a enlevé la tumeur. Ceci a été nettement indiqué par Crile et confirmé depuis. On voit par contre les substances lytiques réapparaître s'il survient une généralisation post-opératoire, et on peut même dire que dans ce cas leur présence est absolue. Crile sur 37 cas de cancers opérés avec ablation complète et sans récurrence, a constaté chaque fois la disparition des isolysines. Dans 11 cas où le cancer n'a pu être enlevé entièrement à cause de ganglions inaccessibles, ou bien a été enlevé complètement, mais a récidivé, il a retrouvé les onze fois les isolysines existantes auparavant. Johnstone et Canning ont vu disparaître trois fois les lysines après ablation entière de deux carcinoïdes et d'un sarcome.

Y a-t-il des lysines dans les tumeurs bénignes ? En principe, c'est peu probable et il semble qu'en fait elles soient si rares que l'on peut se demander si elles dépendent bien de la tumeur et non pas d'un processus caché.

Sur 14 cas, Johnstone et Canning ont eu 14 résultats négatifs; de même Crile a 55 échecs sur 55 recherches. Krida a un cas positif sur 79.

Dans les fibromes, myomes, on ne rencontre d'isolysine que par exception.

Avant de passer à la discussion de l'origine des isolysines dans le cancer, nous voulons dire un mot de la réaction proposée par Elsberg il y a quelques années pour le diagnostic du cancer et qui est précisément basée

sur la mise en évidence des isolysines du sang, non plus « in vitro » mais bien « in vivo ».

Puisqu'en effet, des globules lavés de même espèce sont détruits en présence de sérums de cancéreux, grâce aux produits lytiques renfermés dans celui-ci, on peut admettre qu'il en sera de même si l'on injecte les mêmes globules sous la peau de l'individu atteint de cancer. Là, ces globules seront rapidement hémolysés sur place et leur destruction donnera lieu à une formation de pigments, véritable biligénie locale, qui simulera en tout point la gamme rouge, violette, bleu, verte et jaune de certaines ecchymoses. Partant de cette idée, Elsberg (1909), d'abord seul, puis (1910) avec le concours de Neuhoï et Geist, fit des injections de globules humains défibrinés, lavés et dilués dans du sérum artificiel (proportion de 20 %) à un grand nombre de malades. Lorsque la réaction est positive, on voit quatre à cinq heures après l'injection se former une tache rouge violet, qui passe au bleu vert au bout de quelques heures, et garde finalement une teinte jaune pendant plusieurs jours. Une injection d'un cc. occasionne une ecchymose de la dimension d'une pièce de 2 à 5 francs, suivant les cas.

Elsberg dit qu'il a eu réaction positive chez 90 % de malades atteints de cancer, tandis qu'il n'en avait pas dans 90 % d'affections diverses, autres que la précédente.

Cette épreuve est délicate à employer, car il faut d'abord choisir un sujet bien portant, non tuberculeux et non syphilitique. Puis, il ne faut pas injecter des globules contaminés par les diverses manipulations qu'on leur fait subir et qui sont assez longues : de là, la possibilité d'abcès.

Mais il y a plus grave. Nous avons voulu par nous-même, nous rendre compte de la valeur de cette réaction et l'avons essayée sur dix enfants de la clinique du professeur Weill.

Noms	Maladie	Isolysine	Résultats
F. Louise, 14 ans.	Tuberculose pulmon. chronique	H ²	vive réaction
M. Marie, 5 ans ..	Tuberculose pulmon. et péritonéale. . .	H ⁰	O
C. Yvonne, 12 ans	Urticaire	H ⁴	O
A. Joseph, 12 ans	Erupt. pemphigoïde.	H ²	légère réaction
B. Fernande, 9 ans	Fièvre typhoïde . . .	H ⁰	O
B. Marcelle, 9 ans	Chorée chronique . .	H ⁰	O
R. Hélène, 11 ans	Anémie tuberculeuse	H ⁰	O
R. Inès, 12 ans...	Adipose	H ⁰	O
P. Marie, 6 ans...	Bronchite.	H ⁰	réact. moyenne
M. Léopold, 7 ans	Rougeole	H ⁰	réact. moyenne

Or, nous avons eu deux réactions positives chez des enfants qui n'avaient pas d'isolysine décelable *in vitro* le jour même de l'opération, et par contre, un résultat négatif chez une petite malade dont le sérum possédait à plusieurs reprises un pouvoir hémolytique très prononcé.

Au reste, nous avons eu l'occasion peu après de lire un compte rendu d'un travail de Warfield sur le même sujet. Cet auteur a obtenu 20 réactions positives chez 64 malades atteints d'affections autres que le cancer. Sur 10 cancers, il n'a eu que 4 fois réaction positive. Aussi, Warfield conclut-il que la réaction d'Elsberg est dépourvue de toute valeur sérieuse au point de vue diagnostique. Nous le contredirons pas.

Au point de vue pathogénique, les isolysines des états

chroniques, de la tuberculose et du cancer relèvent du même mécanisme que celui dont nous avons déjà parlé à propos des états aigus. Mais on peut se demander si elles proviennent simplement d'une résorption d'hématies, ou encore d'une résorption des diverses cellules qui composent les organes atteints par la maladie, et en voie de destruction. On sait qu'expérimentalement on a pu provoquer la formation de lysines anti-hématiques par l'injection de substances organiques autres que des globules sanguins (Frouin et Lisbonne). Dans la tuberculose, dans le cancer il y a destruction de quantités d'éléments cellulaires. Il est certain que parmi ceux-ci les globules rouges ont un maximum de part dans la production d'anticorps hémolytiques, mais il serait peut-être abusif de leur reconnaître un rôle exclusif.

Buttler et Mefford pensent que les isolysines du cancer naissent de la résorption des cellules en dégénérescence ce qui est conforme avec les vues émises antérieurement par Ascoli. Weil est également du même avis et pense que c'est l'autolyse subie par les tissus qui est la cause originelle des isolysines, l'organisme réagissant en produisant ces substances destinées à dissoudre les déchets. Richardtz, après une judicieuse critique des sources possibles de l'isolyse, se rallie à l'opinion des précédents.

Tout semble prouver, en effet, semblable pathogénie. On pourrait, et l'on a invoqué les produits globulicides sécrétés directement par le cancer. Il est hors de doute, que l'injection de produits ou d'extraits de cancer a un pouvoir déglobulisant. Mais les hémolysines tirées du cancer -- extraits hémolytiques de Kullmann -- sont coctostabiles, c'est-à-dire résistent à une température de

56° et ont une constituante unique. Or, les isolysines trouvées dans le sang des cancéreux sont décomposables en deux éléments, dont l'un, l'alexine est détruite à 56°, la sensibilisatrice persistant. Ce pouvoir hémolytique d'extraits de cancer, étudié par Kullmann, Angélo Braga, etc., agit probablement d'une façon indirecte en sensibilisant des hématies, en les détruisant même. Son rôle est ici le même que celui des agents microbiens hémolysants dans les affections aiguës. Mais les isolysines ne peuvent naître directement d'eux. Elles sont une réaction organique et il faut pour qu'elles naissent une destruction avec résorption préalable d'hématies. Autrement dit, il faut que l'organisme s'injecte lui-même. Nous noterons en passant que Grafe et Rohmer, Erich Fabian, Spiro Liviérato ont proposé la recherche des hémolysines contenues dans l'estomac des cancéreux comme moyen de diagnostic avec l'ulcère rond.

Pour conclure, nous citerons une expérience de Kullmann qui montre bien l'action indirecte exercée par les produits cancéreux. En injectant des suc de cancer à l'animal, il a constaté la formation d'une lysine active contre les globules d'hommes et d'animaux. Cette lysine résultait de la destruction et de la résorption dans l'organisme de l'animal des globules sensibilisés par suc cancéreux injecté. Aussi, dirons-nous avec Richardtz, que ce furent les suc cancéreux qui en produisant l'hémolyse initiale fournirent l'antigène nécessaire à la formation d'isolysine. Ces faits trouvent leur confirmation par exemple en ce qui concerne les anémies : on ne trouve pas d'isolysine dans celle qui relèvent d'une insuffisance des organes hématopoiétiques, alors qu'elles sont fréquentes

dans celles qui ont à leur origine une intoxication sanguine avec destruction globulaire.

Quant à expliquer pourquoi les isolysines disparaissent quelquefois chez les vieux cancéreux, on peut soit invoquer un manque de réaction organique par cachexie comme Crile, soit la formation d'autolysines assez fortes pour protéger les globules, comme le prétend Richardtz.

Nous avons vu, en parlant des états infectieux aigus, que fréquemment, lorsqu'il y avait isolysine dans le sérum, il y avait en même temps résistance globulaire augmentée, ce second phénomène résultant du premier. Si cela est vrai, on doit, dans le cancer où les isolysines sont fréquentes, constater le plus souvent une augmentation de la résistance globulaire. C'est ce qui existe en réalité; le fait a été mis en évidence, il y a déjà longtemps par Crile, par Bard, dans la thèse de Veyrassat, et tout récemment confirmé au Congrès de Lyon 1911, par Parmentier et Salignat, dont voici les conclusions : « Chez les cancéreux gastriques avec anémie, la résistance est le plus souvent augmentée, quoique non constamment. Elle est d'autant plus augmentée, que la cachexie est plus avancée. Elle est parfois normale, mais jamais diminuée. » Ce fait est à opposer avec ce qui arrive dans les ulcus d'estomac où la résistance est ordinairement normale, quelquefois diminuée, et où nous avons vu que les isolysines étaient très rares.

Ces auteurs admettent comme nous que l'augmentation de la résistance globulaire dans le cancer est une réaction déterminée par l'organisme en vue de lutter contre les lysines qui circulent dans le sang.

AUTOLYSINES

Les conditions qui régissent l'apparition d'autolysines libres sont encore bien mal connues, car la constatation de parcelles substances est un phénomène extrêmement rare. Nolf a même pensé que cela ne pouvait pas arriver. « Il est impossible par définition, dit-il, à moins qu'il n'y ait dans les vaisseaux de l'animal des conditions différentes de celles de l'expérience *in vitro*, qu'une auto-hémolysine s'accumule dans le sang en quantité telle qu'on puisse la déceler dans le sérum par des expériences *in vitro*. » Il ajoute d'ailleurs : « l'absence d'autolysine ne prouve nullement que celle-ci ne se soit pas produite. »

En fait, la règle générale émise par Nolf est parfaitement compréhensible, si l'on songe que les autolysines destinées aux globules du sujet qui les fabrique trouvent immédiatement à se fixer, au fur et à mesure de leur production. Elle s'applique à l'immense majorité des cas. Cependant, il paraît bien y avoir quelques exceptions, et nous avons été à même, au cours de recherches exécutées sur plus de 200 sérums, de déceler sept fois des autolysines à l'état libre, en mettant simplement en contact quinze gouttes du sérum du sujet et une goutte de ses globules, préalablement défibrinés et lavés.

Nous étions averti de la présence de cette substance lytique par la constatation d'un sérum qui se laquait tout seul dès sa séparation avec le caillot. C'est même ce laquage spontané et immédiat survenu au cours d'autres

recherches qui nous a incité à étudier de plus près le phénomène, et à en rechercher la cause.

Sur les sept cas que nous avons résumés dans ce tableau, quatre concernent des rougeoles, deux des scarlatines, enfin le dernier est constitué par une anémie tuberculeuse terminée par une granulie mortelle.

NOMS	AGE	DIAGNOSTIC	PÉRIODE D'ÉTAT		CONVALESCENCE	
			H.	R. G.	H.	R. G.
1. G. Joseph..	22	Rougeole...	H ⁴	$\left\{ \begin{array}{l} 0,42 \\ 0,32 \end{array} \right.$	H ⁴	$\left\{ \begin{array}{l} 0,42 \\ 0,32 \end{array} \right.$
2. D. Charles..	3	Rougeole...	H ⁴	$\left\{ \begin{array}{l} 0,40 \\ 0,32 \end{array} \right.$	H ⁰	$\left\{ \begin{array}{l} 0,44 \\ 0,34 \end{array} \right.$
3. C. Léon... .	17	Scarlatine..	H ³	$\left\{ \begin{array}{l} 0,42 \\ 0,30 \end{array} \right.$	H ⁰	$\left\{ \begin{array}{l} 0,44 \\ 0,32 \end{array} \right.$
4. J. Paul.....	5	Rougeole,..	H ³	$\left\{ \begin{array}{l} 0,44 \\ 0,34 \end{array} \right.$	H ²	$\left\{ \begin{array}{l} 0,44 \\ 0,34 \end{array} \right.$
5. B. Fernand..	15	Rougeole...	H ²	$\left\{ \begin{array}{l} 0,40 \\ 0,32 \end{array} \right.$	H ⁰	$\left\{ \begin{array}{l} 0,42 \\ 0,32 \end{array} \right.$
6. M. Georges..	5	Scarlatine..	H ²	$\left\{ \begin{array}{l} 0,38 \\ 0,28 \end{array} \right.$	H ⁰	$\left\{ \begin{array}{l} 0,44 \\ 0,32 \end{array} \right.$
7. B. Lucie ...	6	Granulie...	H ³	$\left\{ \begin{array}{l} 0,30 \\ 0,40 \end{array} \right.$	—	$\left\{ \begin{array}{l} — \\ — \end{array} \right.$

Dans chacun de ces cas, le sérum hémolysait aussi fortement les globules de sujets normaux : il y avait donc isolysine en même temps qu'autolysine.

Pour éviter la production du laquage spontané du sérum, nous centrifugions le sang récolté très peu de temps après la prise. Nous avions ainsi peu de sérum, mais ce sérum était insensiblement teinté ou même pas teinté du tout. Nous le conservions deux heures dans un tube stérilisé et alors nous le mettions en présence d'hématies du sujet, une demi-heure durant, à l'étuve à 37°. Jamais nous n'avons refroidi le mélange.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un malade atteint d'une très forte éruption de rougeole. L'hémolyse était totale en une demi-heure. Ce qu'il y a eu de curieux, c'est que cette autolysine subsistait avec la même intensité pendant la convalescence de la maladie. Une numération pratiquée lors du premier examen montrait 4.150.000 globules ; une seconde énumération faite lors du second examen, n'en montrait plus que 3.620.000. Il y avait donc une déglobulisation assez marquée, mais légère cependant, si l'on tient compte de la puissance de l'autolysine décelable dans le sérum. D'autre part, ce malade était un adulte de 22 ans, de constitution extrêmement vigoureuse, qui réparait probablement au fur et à mesure ses pertes en hématies. Il partit de l'hôpital après une convalescence de rougeole excellente, et nous n'avons malheureusement pas pu refaire une dernière prise de sang le jour du départ. La résistance globulaire était à peu près normale (début, 0,42).

Le second malade, âgé de 3 ans, et atteint aussi de rougeole, avait pendant l'éruption une forte autolysine qui disparut complètement avant son départ de l'hôpital.

Les autres lysines rencontrées furent moins intenses, et ne produisaient plus au laquage complet du sérum. Celui-ci était teinté en rose plus ou moins foncé.

Pour ces sept autolysines, trois ont été réactivées après chauffage à $+ 37^{\circ}$, ce sont celles des numéros 1, 3 et 5. Les autres n'ont pu l'être, à l'exception de celle du numéro 7, pour lequel aucune recherche de ce genre n'a été pratiquée.

Il en est des autolysines dans les états infectieux ai-

gus, comme des isolysines que nous avons étudiées précédemment. Ces substances apparues sous l'influence d'une destruction d'hématies, d'origine toxique, bactérienne, fébrile, exsudative, etc., disparaissent habituellement avec la cause qui les a produites. Nous ne nous expliquons pas pourquoi chez deux malades, sans cause apparente, elles persistaient encore lors de la convalescence.

Nous rapportons plus loin l'observation détaillée de la malade n° 7, une enfant de 6 ans, qui, atteinte d'anémie avec adénopathie bacillaire a fini, après un assez long séjour dans le service du professeur Weill, par mourir de granulie aiguë. Ici, la résistance globulaire était un peu diminuée. Il y avait une anémie extrême, certainement en rapport avec l'hémolysine sanguine.

Cette observation d'autolysine chez une tuberculeuse est à rapprocher d'une observation analogue publiée récemment par MM. Macaigne et Pasteur Valléry-Radot. Là aussi, il s'agissait d'une tuberculose à marche rapide avec présence d'autolysine libre dans le sérum.

D'autres états chroniques que la tuberculose peuvent s'accompagner d'autolysines sériques décelables *in vitro*.

C'est ainsi que Buttler et Mefford ont observé ces substances dans deux cas de cancer et dans un cas de malaria, Fontana et Pollio dans la syphilis. MM. Gaucher et Giroux ont rapporté à l'Académie de Médecine l'observation d'un syphilitique atteint d'ictère hémato-gène et possédant une autolysine dans son sérum. Enfin, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon, MM. J. Chalier et Nové-Josserand rapportaient un cas de tuberculose

avec anémie pernicieuse et hémosidérose viscérale qu'ils attribuaient à l'autolysine et à l'isolysine, décelables chez leur sujet pendant la vie.

Donc, on peut, quoique rarement, constater la présence d'auto-hémolysine libre, soit au cours d'affections aiguës, soit au cours d'affections chroniques.

Mais les autolysines ont surtout été étudiées dans les hémoglobinuries. Sans entrer dans la discussion de la pathogénie de cette affection, ce qui nous entraînerait en dehors des limites de cette thèse, nous mentionnerons simplement que plusieurs fois déjà on a rencontré des autolysines décelables facilement chez des sujets hémoglobinuriques. Il est donc certain que parmi les hémoglobinuries, un certain nombre relève de la présence d'hémolysines sériques. L'observation relatée par MM. Chauffard et Vincent est typique à cet égard.

Les hémoglobinuries qui apparaissent à la suite d'irruption sanguine dans les tissus ou les sérums sont justiciables d'une pareille pathogénie : les cas rapportés par Kober, Michaelis rentrent dans ce groupe.

D'ailleurs, c'est en étudiant les hémoglobinuries que l'on se rend compte de l'étroite relation qui existe entre les états hémolytiques et hémolysiniques. On voit certaines hémoglobinuries survenir incidemment au cours d'ictères hémolytiques, et d'autre part, on peut voir des hémoglobinuries hémolysiniques ou par période exister de la fragilité globulaire. Il semble qu'assez indifféremment, et suivant un caprice dont nous ignorons les lois, les autolysines formées, tantôt restent à l'état libre, tantôt se fixent sur les hématies en les fragilisant.

L'épreuve de Donath-Landstenier, qui consiste à met-

tre en contact, d'abord une demi-heure à 0°, puis deux heures à + 37°, le sérum du malade et ses hématies préalablement lavées, n'est pas absolument caractéristique de l'hémoglobinurie, comme le disent très bien Guillaïn et Troisier, et comme les auteurs de la réaction l'ont reconnu eux-mêmes. L'autolysine, mise ainsi en évidence, peut apparaître en dehors de tout état hémoglobinurique.

Czernecki a obtenu cette réaction dans quinze affections diverses. Vogt l'a obtenue également un assez grand nombre de fois chez des tuberculeux avancés. Le travail le plus important paru sur cette question est celui de Frank. L'auteur, qui a étudié à ce point de vue 61 malades, a eu 8 résultats positifs, 45 négatifs et 8 très faiblement positifs, dont il vaut autant ne pas tenir compte. Ces 8 résultats positifs comprennent 1 septicémie, 2 fièvres typhoïdes, 3 pneumonies, 1 tuberculose pulmonaire et 1 angine. Ce sont les mêmes affections qui lui ont fourni les 8 cas douteux. Les cas négatifs sont : 1 pleurésie, 4 rougeoles, 1 érysipèle, 3 scarlatines, 2 cancers, 2 chloroses, 5 angines, 6 tuberculoses, 7 pneumonies, 6 fièvres typhoïdes, etc. Cette étude assez confuse au point de vue pathogénie prête difficilement à analyse.

L'auteur, partisan de la théorie des chaînes latérales, explique la formation d'autolysines par la mise en liberté de groupes haptophores, à la suite de la destruction des globules rouges. Ces groupes haptophores rencontrent dans les tissus des récepteurs correspondants qui les fixent.

La formation d'autolysines exige donc la présence de récepteurs convenables. Or, ces récepteurs manquent dans la plupart des organismes, ce qui empêche la pro-

duction d'autolysines. D'ailleurs, toujours d'après l'auteur, l'organisme pourrait encore résister aux autolysines en formant des anti-autolysines. Si ces dernières substances viennent à manquer, de l'anémie et de l'hémoglobinurie même peuvent apparaître.

L'auteur explique tout par la présence ou l'absence de récepteurs appropriés. S'il y a des récepteurs, on assiste à la production d'autolyse : sinon, on ne remarque rien. Cette pathogénie est malheureusement une pure vue de l'esprit, qui recule le problème en faisant intervenir des éléments dont l'existence n'est rien moins que prouvée. C'est une explication commode, mais qui au fond n'avance pas la question.

On reste en présence de ce fait qu'un abaissement de température à 0° suffit dans certains cas à donner naissance à un processus d'autolyse, lequel n'existe pas si on laisse le sérum à +37°. Ici, comme chaque fois qu'il y a production d'autolysine, il faut admettre, suivant les vues bien établies de Nolf, une destruction préalable d'hématies. Que ces hématies soient détruites par une hémolysine bactérienne, par une haute température, par un processus toxique quelconque, par une issue globulaire suivie de résorption hors des vaisseaux, peu importe. Frank n'oppose pas assez les autolysines, dont la production est secondaire, aux autres substances hémolysantes qu'il rencontre dans le sérum, et qui, elle, ne sont pas des produits de réaction de l'organisme. Il paraît donner de plus à la fièvre un rôle exagéré dans la production des hémolysines. Pour notre compte personnel, ayant pris la température de nos malades chaque fois que nous examinions leurs sérums, nous ne pou-

vons attribuer qu'un rôle des plus restreints, sinon tout à fait négatif à cet élément, en ce qui concerne la genèse de ces substances. Certains malades ont des lysines sériques sans aucune température; beaucoup plus ont une fièvre élevée sans aucune lysine dans le sang.

Frank a vu une chose intéressante, à savoir que lors du refroidissement il y a une substance du plasma qui est absorbée par les hématies, ce qui fait que le plasma perd son pouvoir hémolytique.

En effet, ce plasma décanté, après avoir agi sur les premières hématies mises à son contact, ne peut plus agir sur de nouvelles hématies fraîches.

Il s'agit peut-être là d'une destruction plus ou moins complète d'un des constituants de l'autolysine. Ceci trouverait un appui dans les cas d'hémoglobinuries où l'on n'a pas pu avoir de réaction de Donath-Landsteiner sans ajouter un peu de complément frais. Ce fait n'irait pas à l'encontre de la présence d'une autolysine d'après MM. Fejès et Kentzler, car dans l'organisme, le refroidissement est beaucoup moins intense que celui que l'on pratique *in vitro* et par suite altérerait moins le complément. D'autre part, plus séduisante est l'opinion de Guilain et Troisier, qui pensent que le sérum de certains hémoglobinuriques serait très pauvre en complément, le refroidissement restant sans action à son égard. Nous rappellerons à ce propos que l'on peut conserver à la glacière, le complément plus longtemps qu'à une température normale, et que, par conséquent, il est peu probable que la réfrigération brusque l'altère suffisamment pour empêcher l'action de l'autolysine.

En ce qui concerne les infections, les résultats de Frank

ne concordent pas avec ceux de Donath et Landsteiner qui n'ont vu apparaître l'hémoglobine dans le sérum qu'après refroidissement à 0°. Frank a vu coïncider l'autolyse plusieurs fois dans des tubes refroidis et dans des tubes conservés à l'étuve à + 37°.

Il y a donc, pour la mise en évidence des autolysines une quantité de facteurs qui interviennent. Dans la plupart des cas elles sont indécélables et restent fixées aux hématies : dans d'autres, il est nécessaire de pratiquer une réfrigération du sérum pour les obtenir, ce qui se voit non seulement dans les hémoglobinuries, mais même dans les affections aiguës et chroniques; enfin, rarement, on pourra les rencontrer à l'état libre et il ne sera pas nécessaire de refroidir préalablement le sérum, l'action de l'autolysine s'exerçant à la température ambiante.

Nolf, outre les autolyses vasculaires, distingue aussi des autolyses intra-organiques, ou locales. Ces autolyses ont été prouvées expérimentalement *in loco* à la suite d'épanchements sanguins dans les séreuses par exemple. Elles peuvent exister dans certains organes, même à l'état normal. Pour Nolf, la rate serait riche en substances autolytiques, produites par la destruction des globules anciens ou altérés dans l'intimité des tissus, pendant la vie normale.

Bien que ce pouvoir hémolytique de la rate ait été très combattu et le soit encore, il est néanmoins basé sur des données intéressantes et sur un raisonnement scientifique qui permet de considérer la possibilité d'autolysines locales, dont l'avenir nous montrera le rôle encore peu connu. Ces autolysines ne sont en tout cas pas décelables dans les sérums.

Nous n'insisterons pas sur la constitution des autolysines, ni sur leur valeur. Nous avons suffisamment discuté ces questions en parlant des isolysines. Constituées d'un ambocepteur et d'un complément, les autolysines sont facteurs de déglobulisation. Celle-ci est intense et brusque dans l'hémoglobinurie, elle est lente dans les anémies autolysiniques, mais profonde parce que durable; elle est enfin passagère au cours des états infectieux aigus. Les numérations globulaires pratiquées pendant ces divers états font foi d'une chute dans la courbe des hématies. Quant à la résistance, nous n'avons pas suffisamment d'observations pour en parler; elle nous a paru assez variable, tantôt normale, tantôt plutôt abaissée. Nous avons toujours trouvé des isolysines concomitantes aux autolysines sériques. Le fait n'a rien qui puisse surprendre, au contraire : il découle de la pathogénie que nous avons donné plus haut, au sujet de l'origine des iso-hémolysines, et sur laquelle nous nous sommes longuement expliqué.

ANÉMIES ET ICTÈRES HÉMOLISINIQUES

Jusqu'ici, nous n'avons eu en vue que les états hémolysiniques latents, où la déglobulisation, bien qu'existante, n'était pas assez intense ou assez prolongée pour aboutir à la constitution d'un syndrome apparent. Sans doute, il y a des cas de cancers, de tuberculose où l'anémie devient extrême, par suite de la présence d'une lysine circulant dans le sang. Mais là, il ne s'agit que d'une anémie reléguée pour ainsi dire au second plan et noyée

dans les symptômes divers qui dépendent de la maladie causale, la lésion tuberculeuse ou cancéreuse restant au premier plan.

Or, il y a des cas, où le phénomène dominant est l'anémie. La cause qui la produit n'apparaît pas au grand jour, et si certaines fois un examen clinique attentif la fait découvrir, d'autres fois aussi, elle échappe à toute investigation. Ce pourra être une tuberculose larvée, un processus néoplasique introuvable, une lésion organique trop discrète pour être devinée. Dans quelques cas, une grossesse apparaîtra comme la cause occasionnelle : il serait imprudent de la considérer comme la cause déterminante.

Entre toutes ces situations, nombreux seront les intermédiaires, où l'anémie et la lésion organique évolueront simultanément. Quoi qu'il en soit, tous ces processus anémiques auront entre eux un lien commun, que leur pathogénie soit évidente ou non, ce sera la présence d'une hémolyse sanguine.

Chez quelques malades, outre l'anémie, il y aura du subictère, rarement de l'ictère vrai, témoin lui aussi d'une déglobulisation trop intense.

Anémies et ictères hémolytiques, voilà deux processus encore peu étudiés, et si le nombre d'observations publiées à ce sujet est encore restreint, il est certain que ce n'est pas à leur rareté qu'on le doit, mais bien plutôt à l'ignorance relative où l'on se tient à leur égard et aux recherches si minimes dont ils ont été l'objet. Leur nombre est destiné à s'accroître au fur et à mesure que les hémolysines naturelles des sérums seront plus connues, et avant peu, on leur rendra la place qu'ils doivent occu-

per en pathologie, à côté des anémies et des ictères hémolytiques, qui ne forment avec eux qu'un seul tout, manifestations différentes relevant d'une même étiologie. Car, ainsi que le fait remarquer J. Troisier, auquel nous sommes redevables des premières études faites sur la question, « toutes ces affections d'apparence si disparates, sont en réalité reliées les unes aux autres et rentrent dans le cadre général de l'hématolyse. » Dans leur rapport au Congrès de Lyon, Guillaïn et Troisier insistent encore sur les rapports qui unissent étroitement anémies et ictères hémolytiques ou hémolysiniques. Ces mêmes conclusions ont été formulées par Nolf.

L'hémolysine peu, en effet, soit se fixer de suite sur les hématies qu'elle fragilise et dont elle altère la résistance, soit rester à l'état libre dans le sérum. Dans le premier cas, on aura des phénomènes dits hémolytiques, dans le second, on aura des phénomènes dits hémolysiniques. Les premiers ont déjà fait l'étude de très nombreux travaux aujourd'hui bien connus : on a divisé ces états hémolytiques en acquis et en congénitaux, et établi les quelques points qui permettent de les différencier. Les seconds n'ont pas encore été coordonnés en groupe morbide distinct. On doit cependant à MM. Guillaïn et Troisier d'avoir essayé une différenciation de symptômes et de formule sanguine entre les ictères hémolytique et hémolysiniques.

Il n'est guère possible de vouloir séparer au point de vue pathogénique et au point de vue clinique les anémies et les ictères dues à la présence d'une lysine libre dans le sang, car il existe une liaison intime entre ces deux processus, les seconds pouvant être considérés comme

résultant d'une exagération momentanée de la cause dont découlent les premiers. Aussi voit-on fréquemment une anémie hémolysinique se compliquer d'ictère de même nature au cours de son évolution. Cet ictère pourra disparaître et l'anémie persister.

Il s'agit dans ces différents cas, soit d'autohémolyse, soit d'isolysine seule : il arrivera qu'on décèle les deux. Nous avons vu qu'il n'y avait pas grande différence à établir au point de vue résultat et nature entre ces deux substances hémolysantes. Il est donc juste que leur action sur l'organisme se manifeste d'une façon analogue. Il est impossible de dire si les déglobulisations dues à une autohémolyse libre sont plus rapides, plus intenses que celles qui relèvent d'une isolysine.

Le rôle des hémolysines ne s'arrête pas là. Pour être complet, il faudrait encore les étudier dans une de leurs manifestations les plus curieuses, l'hémoglobinurie. Il est hors de doute — et l'observation publiée par MM. Chauffard et Vincent est démonstrative à cet égard — que certaines hémoglobinuries au moins relèvent de phénomènes hémolysiniques. Mais, nous engager sur ce terrain, nous obligerait à étudier toute la pathogénie des hémoglobinuries, question si controversée à l'heure actuelle et pour laquelle nous préférons nous réserver, d'autant plus que manquant de documents à cet égard.

Nous avons réuni dans cette thèse quelques observations soit personnelles, soit publiées avant nous et dont une bonne partie est tirée de la thèse si intéressante de M. J. Troisier.

Le fait le plus important concernant ces états a bien été mis en évidence par MM. Chauffard et Troisier, dans

la publication de la première observation d'anémie hémolysinique, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, en juillet 1908. Il consiste en une résistance globulaire demeurant ordinairement normale et coïncidant avec la présence d'une lysine dans le sérum. C'est surtout sur la différence de résistance des hématies que l'on établira la démarcation entre ce qui est hémolytique et hémolysinique. Il peut même arriver, notamment si l'on a affaire à une isolysine, que l'on constate une résistance légèrement augmentée. Mais ici, ce n'est plus la règle, puisque l'anémie montre que l'organisme ne réagit pas contre la substance lytique.

Donc, d'un côté, diminution de la résistance globulaire, pas d'hémolysine décelable (état hémolytique); de l'autre, résistance globulaire oscillant autour de la normale, mais constatation d'une lysine libre (état hémolysinique).

Les phénomènes anémiques peuvent être graves dans les états hémolytiques : mais le plus souvent, surtout dans les ictères congénitaux, ils sont bénins. Au contraire, il est fréquent d'observer des anémies hémolysiniques très graves, rapidement graves, souvent mortelles.

Evidemment, il peut y avoir tout degré de gravité, mais lorsqu'une anémie hémolysinique est arrivée à s'ériger en entité, il s'agit généralement d'une anémie tenace et lentement modifiable, quoique restant parfaitement susceptible de guérison avec un traitement approprié.

L'ictère hémolysinique qui survient au cours des anémies de même ordre est peu foncé. Il s'agit presque tou-

jours de subictère des conjonctives, avec ou sans reflet verdâtre de la peau. On trouve rapporté dans la thèse de Troisier un ictère très intense survenu au cours d'une streptococcie post-scarlatineuse. Peut-être y avait-il dans ce cas association d'ictère catarrhal et d'ictère hémolysinique, ce dernier restant indiscutable comme en témoigne l'examen du sang.

Pas plus dans l'ictère hémolysinique que dans l'ictère hémolytique, il n'y a résorption d'une bile totale. Il n'y a pas rétentions de sels biliaires, ni de cholestérine. L'organisme est uniquement imprégné par les pigments biliaires, que l'on pourra rencontrer dans les urines et dans le sérum. L'urobilinurie est habituellement notée: elle est parfois très intense, et existe souvent, indépendamment de pigments biliaires.

Nous avons dit que cet ictère était le plus souvent transitoire, sans phénomènes fonctionnels propres, sans prurit. Concomitaument à lui, on trouve notée, dans la plupart des observations, une grosse rate.

Les caractères du sang dans les états hémolysiniques diffèrent un peu, à ce qu'il semble, de ce que l'on observe dans les ictères hémolytiques. Guillaïn et Troisier disent qu'il y a macrocythémie et seulement 2 à 5 p. 100 d'hématies granuleuses. On n'observe pas d'auto-agglutination des hématies. Il y a souvent polychromatophilie, anisocytose et poïkylocytose. On peut trouver dans les formes graves quelques hématies nucléées par lame, et 2 à 3 p. 100 de myélocytes.

Le nombre des globules rouges peut descendre très bas, au-dessous d'un million. La valeur globulaire est variable: elle paraît osciller le plus souvent entre 0,70

et 1. Au reste, aucun caractère n'est absolu : ainsi, MM. Gaucher et Giroux ont trouvé jusqu'à 10 p. 100 d'hématies granuleuses chez un syphilitique ayant un ictère hémolysinique.

Quant aux états qui s'accompagnent d'anémie ou d'ictère de ce genre, ils sont encore trop peu étudiés pour être fixés à leur égard. On voit au cours de certaines grossesses, surtout chez des femmes ayant été anémiques au moment de leur croissance, ou épuisées par des couches répétées, se développer des anémies graves susceptibles d'aboutir à la mort, comme nous en rapportons un cas.

Pétrone a signalé des anémies palustres, où il a pu mettre en évidence des lysines dans le sérum. Mais on sait qu'au cours du paludisme et de certains autres états morbides, intoxications parasitaires ou chimiques, le sérum peut renfermer des lysines à une seule composante, non destructibles à $+56^{\circ}$, et qui s'éloignent, par leur constitution et leur origine, des produits de réaction organique que nous étudions ici. Ainsi, Quénu et Kuss ont-ils pu voir des ictères chloroformiques, dans lesquels le sérum était hémolysant pour les hématies mises à son contact, non parce que renfermant une isolysine active, mais parce que chargé de chloroforme hémolysant.

Il est probable que les anémies hémolysiniques peuvent se voir comme conséquence de tous les états que nous avons étudiés et reconnus comme facteurs de déglobulisation par hémolyse, la syphilis, la malaria, la pneumonie, la scarlatine, la fièvre typhoïde et, en particulier, la tuberculose et le cancer.

MM. Læper et Paraf ont tout récemment attiré l'at-

tention sur l'anémie des entéritiques, qui, d'après leurs recherches, relèverait fréquemment d'un pareil mécanisme. Il est possible que l'entérite chronique, comme ils l'indiquent, puisse être une source de lysines organiques; mais ce que l'on désigne sous le nom d'entérite chronique constitue un groupe peu limité par lui-même et qui relève de bien des causes différentes, au sujet desquelles il conviendrait d'être mieux fixé, et qui conditionnent probablement par elles-mêmes les substances lytiques décelées dans les sérums.

Il serait intéressant de savoir si parmi les anémies graves ou pernicieuses, un grand nombre dépend de processus hémolysiniques. Nous croyons qu'on augmentera sérieusement le nombre des observations actuellement connues en dirigeant les recherches de ce côté. Jusqu'à présent, il semble que, d'après le peu de constatations qui ont été faites, on puisse difficilement s'en rendre compte.

La fragilité globulaire n'est pas la règle au cours des anémies graves et pernicieuses, comme le disent Guillaumin et Troisier. On a même trouvé assez souvent une résistance globulaire augmentée. Ainsi que le pensent ces auteurs précédents, et ainsi que nous le pensons nous-même, car ceci est à l'appui de la thèse que nous avons soutenue, « cette hyperrésistance est peut-être explicable par la destruction de certains globules et l'intégrité des globules les plus résistants, ce qui laisse encore soupçonner l'intervention d'un processus hémolytique », ou, dans l'espèce, hémolysinique.

Si comme nous le rapportons dans les observations qui suivent, certaines anémies graves et pernicieuses sont dues à des hémolysines sériques, nous reconnaissons

volontiers que bon nombre échappent à cette explication.

Smietkies n'a pas trouvé d'hémolysines dans deux cas d'anémie pernicieuse; Johnstone a échoué dans deux cas aussi, Whitemore, Kelling, chacun dans deux cas. Chauffard et Troisier, outre l'observation que nous rapportons, citent un cas d'anémie pernicieuse grave où ils ont pu mettre en évidence une hémolysine.

Dans la chlorose, on n'a relaté jusqu'à présent que des résultats négatifs, si l'on excepte deux cas de Camus et Pagniez. Ces mêmes auteurs ont d'ailleurs eu trois épreuves négatives dans la même affection. Si l'on additionne les cas rapportés par Whitemore, Richardtz, Ascoli, on arrive à un total de 17 chlorosés, dont pas une ne renfermait de lysine sérique.

Très exceptionnellement, au cours d'anémie relevant en apparence de leucémies diverses, on a eu une recherche couronnée de succès. A ce propos, et pour tout ce qui concerne les anémies, le précepte émis par Richardtz nous semble très vrai : il ne faut pas s'attendre à rencontrer des lysines dans les anémies relevant d'une insuffisance ou d'une maladie des organes hématopoiétiques, et dans celles qui tiennent à une alimentation insuffisante. C'est au cours des anémies secondaires dues à une infection ou à une intoxication chronique, où il y a destruction d'hématies, que l'on doit les rechercher et les trouver.

S'il est une maladie dans laquelle l'anémie relève de processus variés, c'est bien la tuberculose. Au cours de ces dernières années, on a publié plusieurs observations d'anémies graves ou pernicieuses attribuables à cet état.

Il semble qu'il y ait relativement peu, parmi elles, d'anémies hémolysiniques. Nous publions plus loin trois observations de ce genre dont l'une nous est personnelle.

La question des processus hémolytiques dans la pathogénie des anémies tuberculeuses a fait de notre part l'objet de plusieurs études, en collaboration soit avec le professeur Paul Courmont, soit avec notre collègue Gaté. Nous avons pu nous rendre compte que, par lui-même, le bacille de Koch n'avait pas de pouvoir hémolysant et que la pathogénie de la déglobulisation chez les tuberculeux relevait d'un autre mécanisme que de l'action hémolysante directe du bacille. MM. Landouzy, Gougerot et Salin, confirmant nos données, tout récemment, constatent, eux aussi, la rareté des anémies hémolytiques ou hémolysiniques dans la tuberculose.

A un autre point de vue, les hémolysines sont intéressantes. C'est ainsi que, il y a très peu de temps, MM. Roques, Chalier et Nové-Josserand citaient un cas d'anémie pernicieuse avec hémositérose viscérale, où ils avaient pu, pendant la vie, constater dans le sang une autolysine et une isolysine. Ici, comme ils le disent, « les propriétés hémolytiques du sérum ont laissé leur signature dans le foie et la rate sous forme d'une sidérose des plus intenses ».

Aussi, les rapports proposés par Duvernay, entre l'hémolyse et l'hémositérose sont singulièrement renforcés par des faits de ce genre, et il paraît que l'on puisse admettre avec lui « qu'il y a diabète bronzé ou cirrhose pigmentaire quand, dans un diabète ou une cirrhose hypertrophique ou atrophique, il se produit une hémolyse suffisamment prolongée pour que l'hémoglobine mise

en liberté ne puisse être éliminée par le foie, généralement insuffisant, quelle que soit la cause de cette hémolyse ».

Enfin, et pour conclure, nous insisterons sur un fait qui a son importance au point de vue des conditions dans lesquelles doit s'opérer la transfusion du sang dans les anémies. Depuis longtemps, on avait recommandé de prendre comme transfuseur, quelqu'un tout à fait proche du transfusé, car des accidents pouvaient survenir en introduisant dans ses vaisseaux un sang par trop étranger. Il faut, autant que possible introduire un sang doué des mêmes propriétés biologiques, possédant les mêmes anticorps. Nous ne pouvons aborder ici les considérations très intéressantes, mais longues et compliquées, émises par Landsteiner, Moös, etc., sur les façons qu'à un sérum humain de réagir vis-à-vis de globules humains d'origine différente. Dans certains cas, il les agglutine, dans d'autres, il les hémolyse, souvent il est sans action.

Or, il est nécessaire, sous peine d'accidents graves, de n'introduire dans les vaisseaux d'un individu, que des globules qui ne seront ni agglutinés, ni hémolysés. Il faudra donc, avant de faire une transfusion sanguine, s'assurer que le sérum du transfusé n'est pas doué de propriétés agglutinantes, et surtout isolytiques pour les globules du transfuseur. On évitera ainsi des accidents parfois mortels, analogues à ceux qui ont été rapportés par Schulz, Whymann Whitemore, Pepper et Nesbit, etc., et dans lesquels on avait omis de rechercher auparavant les hémolysines du sérum.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le docteur PLAUCHU et de M. RIGAUD, interne du service.)

*Anémie grave hémolysique au cours d'une grossesse
gémellaire. — Amélioration par le traitement.*

M^{me} L..., 29 ans, cuisinière, entre à la maternité de l'hôpital de la Croix-Rousse en février 1912. Rien à noter dans les antécédents héréditaires. Personnellement, anémie au moment de l'établissement de la menstruation. Mariée à 24 ans. Pas de fausses couches.

Première grossesse en 1908, suivie d'accouchement normal aussi. Les deux enfants sont actuellement bien portants.

Grossesse actuelle. — Les dernières règles remontent au 29 juin 1911. Rien à noter jusqu'au septième mois. La malade souffrait seulement un peu de varices volumineuses de la jambe droite, ce qui occasionnait un œdème assez considérable au bout de la journée. L'utérus est volumineux : hauteur 31 centimètres, quoiqu'on ne soit qu'au huitième mois. On découvre à l'examen deux pôles supérieurs. L'un, à droite, est une tête. L'autre, à gauche, est un siège. En suivant le dos de ce dernier fœtus, on arrive à sentir la tête, qui est en OIGP. Ainsi, il s'agit d'une grossesse gémellaire.

Le 20 mars, l'accouchement se fait d'une façon très classique, sans qu'il y ait besoin d'intervention; les deux

fœtus étaient au sommet, et ce que l'on avait cru sentir ballotter au fond utérin, à droite, était aussi un siège. Il y a une hémorragie au moment de la délivrance, mais sans grande abondance. Depuis l'entrée de la malade, on avait été frappé de sa pâleur et de son aspect d'anémie intense, que l'on pensait voir rapidement disparaître après l'accouchement.

Or, les jours suivants, on continue à noter la même pâleur cireuse avec décoloration des muqueuses. Il y a des souffles anémiques intenses au niveau des vaisseaux du cou : bruits de rouet des jugulaires; cœur rapide, souffles anémiques à tous les orifices, surtout marqués à la base. En somme, tableau d'une anémie grave.

Le 26 mars, l'anémie, au lieu de s'amender, suit une courbe progressive. A la pâleur est venu se joindre un reflet jaunâtre de la peau, presque subictérique. La malade est étendue, sans forces, dans un état demi-somnolent. T. : 38°. Pouls : 110.

Examen du sang :

G. R.: 2.387.000.

G. B.: 20.000.

Valeur globulaire : 0.90.

Poly : 72.

Grand mono : 10.

Lympho : 16.

Eosinophiles : 2.

La recherche d'une lysine dans le sérum montre l'absence d'autolysine, mais la présence d'une isolysine active assez intense, détruisant en une demi-heure, à la dose de XV gouttes de sérum, I goutte de globules humains. Cette isolysine n'est pas réactivable après chauffage à 56° pendant une demi-heure.

Le premier avril, phlébite variqueuse.

Le 12 avril, on note une amélioration réelle de l'anémie sous l'influence d'un traitement approprié.

Le 23 avril, la malade quitte le service, à peu près re-

mise. Cependant, l'isolysine persiste dans le sérum à un degré sensiblement égal.

Examen du sang :

G. R.: 4.185.000.

G. B.: 12.000.

Valeur globulaire : 0,75.

OBSERVATION II

(Due à l'obligeance de M. le docteur PLAUCHU)

Anémie pernicieuse survenue au cours d'une grossesse. —

Isolysine dans le sérum. — Accouchement provoqué. —

Mort.

M^{me} P..., 29 ans, entre à la maternité de la Croix-Rousse le 26 février 1912. Elle est enceinte de sept mois et très anémiée. Son père est mort alcoolique. Trois sœurs en bonne santé.

Réglée à 11 ans. Anémie intense à 16 ans, pour laquelle elle est obligée de rester trois mois en traitement dans un service. Garde une santé débile jusqu'à 25 ans, époque de sa première grossesse. Alors, la santé paraît lui revenir; elle prend un teint coloré et engraisse. Accouchement spontané à terme. Nourrit son enfant pendant quatre mois sans fatigue. Deuxième grossesse à 27 ans. Troisième grossesse à 28 ans. Les deux grossesses terminées chaque fois par des couches régulières, n'exercent aucune influence déprimante sur la santé de la malade.

Actuellement, quatrième grossesse : Les dernières règles sont du 6 juillet. Dès le début, dyspnée, suffocation, malaises, puis perte de l'appétit et des forces. Pas d'hémorragie. D'abord obligée d'interrompre tout travail, elle se décide à entrer, au cours de son huitième mois, à l'hôpital. On est frappé de son air pâle et bouffi : les paupières sont gonflées, les lèvres et les muqueuses décolorées. œdè-

me considérable jusqu'au niveau de la base du thorax. Il y a même de l'œdème sur le dos des mains, où la pression laisse un godet.

Appétit nul. La malade ne supporte que du lait et des potages depuis plusieurs mois, encore vomit-elle de temps en temps. Constipation.

Les urines renferment des traces d'albumine. Fœtus en OIGA:

Au cœur, souffles anémiques à la base, souffles très intenses dans les vaisseaux du cou, au niveau des orbites et des temporales. Pouls rapide : 120, régulier.

Rien aux poumons, quoique la malade soit dyspnéique et ait jusqu'à 60 respirations par minute.

Elle reste affalée dans son lit, répondant à peine aux questions.

En présence de cet état, on juge nécessaire d'interrompre la grossesse.

L'examen du sang, pratiqué avant l'accouchement, montre :

G. R.: 1.023.000.

G. B.: 10.000.

Valeur globulaire : 0,73.

1^{er} mars.— Accouchement provoqué au ballon. Le même jour, à 5 heures du soir, accouchement d'un enfant mort-né pesant 1.480 grammes.

Après l'accouchement, la malade est dans un état grave; les efforts semblent l'avoir complètement épuisée : pâleur extrême, dyspnée intense, pouls incomptable. On fait le traitement classique. Suit une délivrance presque sans perte de sang.

Examen du sang prélevé pendant l'accouchement, au niveau du pli du coude, au niveau du vagin (écoulement sanglant) et du sang provenant du cordon.

Recherche des lysines. — Le sang venant de la mère (pli du coude et écoulement vaginal) ne renferme pas d'auto-lysine, mais une *isolyisine* réactivable après chauffage à

56° pendant une demi-heure. Ce même sang possède un pouvoir hétérolytique très élevé vis-à-vis des hématies de mouton.

Le sang provenant du cordon ne renferme pas d'isolysine.

2 mars. — La malade paraît un peu mieux. La dyspnée a diminué.

4 mars. — Pouls : 100 ; 36 respirations par minute. Mais la température est montée à 40°, le soir.

5 mars. — La nuit a été très agitée. Plusieurs crises de suffocation. Pouls : 120. Respiration : 40. T. : 39°8. Le soir, mauvais état général, pouls incomptable, pauses respiratoires. Meurt dans la nuit du 5 au 6.

OBSERVATION III

(Provenant des services du professeur WEILL)

Scarlatine suivie de streptococcie sanguine consécutive à une plaie suppurée. — Erysipèle de la face. — Dacryocystite. — Angine à fausses membranes. — Isolysine puissante dans le sérum. — Déglobulisation. — Mort.

L... F., 2 ans 1/2, contracte une pleurésie purulente d'origine inconnue, en janvier 1912.

Il venait de quitter l'hôpital, complètement guéri, le 2 février, lorsque dans la nuit du 3 au 4, il prend de la fièvre et des vomissements. Suit une scarlatine typique avec angine à fausses membranes : l'éruption dure cinq à six jours, la langue est nettement framboisée. A la fin de l'éruption, on ramène l'enfant à l'hôpital (service du professeur Collet), car l'on redoute une diphtérie. Il reste quelques jours aux diphtériés, où l'on reconnaît qu'il s'agit simplement d'angine à streptocoques et à staphylocoques ; la desquamation scarlatineuse s'opère pendant ce temps.

Le 14 février, on renvoie l'enfant dans la salle des scarlatines du professeur Weill, d'autres complications venant

de se déclarer. En effet, un érysipèle de la face vient d'envahir rapidement le nez et les régions oculaires. Une dacryocystite suppurée s'établit à l'œil gauche et s'ouvre au dehors, formant une plaie ouverte de 2 centimètres dans la zone érysipélateuse. Coryza purulent bilatéral. Gorge pleine de mucosités; amygdales couvertes d'exsudats blanchâtres; lèvres fendillées, langue sèche. Des ganglions apparaissent sous le maxillaire et au cou. Très mauvais état général. Délire. T.: 40°.

Le 16 février, les ganglions du cou, qui ont augmenté, se ramollissent. On est obligé de faire deux incisions au bistouri. Il sort du pus sanieux, mal lié, en quantité, renfermant des streptocoques à l'état pur.

Deux cultures de la gorge donnent le même microbe, à l'exclusion du bacille de Lœffler.

Une culture du sang montre des streptocoques à l'état pur en grande quantité.

Le 18, la plaie, fermée par l'ouverture des ganglions, est décollée : une gangue épaisse a envahi toute la région du cou. L'œdème se propage profondément, car l'enfant a pris de la dyspnée et avale difficilement. Cependant, l'érysipèle de la face paraît se terminer et la gorge se déterge. Pâleur. Décoloration des muqueuses.

Le 19, râles sous-crépitaux dans les deux poumons : très vive dyspnée avec tirage. Mort dans la nuit.

Autopsie. — Adhérences pleurales gauches (suite de l'évacuation de l'empyème), broncho-pneumonie légère. Foie gras. Grosse rate. Reins blanchâtres, avec présence de pus dans les bassinets et dans les pyramides. Cœur normal.

Examen du sang. — Le sérum hémolyse en 20 minutes des globules de divers malades. Il n'hémolyse pas les globules du sujet lui-même.

Chauffé à 56° et réactivé, le sérum produit la même hémolyse sur des globules de même espèce.

Résistance globulaire : début d'hémolyse à 0,40.

Hémolyse totale à 0,30.

G. R.: 2.900.000.

G. B.: 8.400.

Poly : 78.

Mono : 10.

Grands mono : 4.

Lympho : 8.

Anisocytose, poikilocytose légère. Pas de globules nucléés. Pas de myélocytes.

Coagulation normale.

Pas d'auto-agglutination des hématies, mais existence d'une iso-agglutinine facile à mettre en évidence dans le sérum chauffé.

OBSERVATION IV

(Malade de MM. WEILL et GARDÈRE)

*Anémie hémolysinique grave. — Mort par granulie. —
Présence d'une autolysine dans le sérum.*

B... Lucie, 6 ans, aucun antécédent. Depuis deux mois, a maigri, se porte mal et ne mange plus. Céphalées fréquentes. Coliques et diarrhée. Ne tousse pas. Entre dans le service du professeur Weill le 27 septembre 1911. Examen négatif à part l'aspect chétif, la pâleur de la petite malade et un gros ballonnement abdominal empêchant de palper foie et rate. Il n'y a cependant pas d'ascite. Rien aux poumons. Au cœur, petit souffle anémique systolique, maximum à la base. Souffle veineux au niveau du creux sus-claviculaire droit, en faisant relever la tête. Un peu d'albumine. Température se maintenant à 37°, 37°5.

L'état reste stationnaire jusqu'au 5 novembre. A ce moment, la fièvre apparaît, 38°, 39°; la pâleur et l'amaigrissement augmentent. Souffles veineux du cou au niveau des jugulaires, même en position normale. Sang fluide, très pâle.

G. R. : 3.500.000.

Le 21 novembre, on note des ganglions cervicaux bila-

téraux. L'enfant reste très pâle et tousse. Aux poumons, il y a depuis quelque temps des râles sonores et des sibilances.

Même état en décembre. Persistance des ganglions et des râles pulmonaires.

Le 15 janvier, l'état général est aggravé : il y a des vomissements depuis plusieurs jours. Perte d'appétit absolue. Bouffissure de la face et grande pâleur. Souffles cardiaques et vasculaires très intenses.

L'enfant meurt assez brusquement le 30 janvier.

Autopsie résumée. — Granulie du péritoine avec gros ganglions caséeux : adhérences de l'épiploon. Ganglions caséeux du médiastin. Rien au cœur et au péricarde. Aux poumons, on trouve, avec des lésions ulcéreuses et broncho-pneumoniques, d'assez nombreuses granulations. Les plèvres sont adhérentes par places. Foie assez gros avec granulations sur le péritoine, qui l'entoure. Rate diffluente. Rien aux reins.

Examen du sang :

5 novembre : G. R.: 3.500.000.

Viscosité : 2,8.

25 janvier : G. R.: 2.150.000.

G. B.: 5.600.

Viscosité : 2,2.

Coagulation normale.

Résistance globulaire : début à 0,50; à peu près complète à 0,40.

Poly : 66.

Eosino : 3.

Lympho : 12.

Mono : 19.

Grand mono : 5.

Myélocytes : 2.

Pas de globules rouges à noyau.

Autolysine. — Hémolysant rapidement *in vitro* les globules du sujet. Inactivée par chauffage à 56°; non réactivée.

OBSERVATION V

(Relatée par MACAIGNE et P. VALLÉRY-RADOT in *Gazette des Hôpitaux*
du 22 juin 1941.)

Anémie et hémolysine chez un tuberculeux.

Il s'agit d'un tuberculeux âgé de 35 ans, avec ramollissement des sommets. Tuberculose à marche rapide. Le malade n'a pas de subictère. Rate percevable sur trois travers de doigt.

Le sérum, après formation des caillots, apparaît laqué. En ajoutant à XX gouttes de ce sérum une goutte d'hématie déplasmatisée d'un sujet sain, l'hémolyse se produit d'emblée, intense, à la température du laboratoire. Après chauffage à 56°, l'hémolyse ne se produit pas. Elle réapparaît avec réactivation du sérum.

Le sérum du malade hémolyse aussi ses propres hématies. Donc, isolysine et autolysine sériques.

Résistance globulaire : début à 0,44.

G. R.: 2.824.000.

G. B.: 6.900.

Une hématie nucléée pour 200 hématies : pas d'hématies granuleuses.

Poly : 89.

Grand mono : 7.

Myélocytes neutro : 4.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de M. le professeur TEISSIER et de M. MARTIN,
interne du service.)

Anémie grave chez une malade hémophile offrant de multiples hémorragies. — Isolysine sérique.

U... S., 33 ans, couturière. Rien dans les antécédents qui puisse faire penser à une hémophilie héréditaire. Rougeole et coqueluche dans l'enfance, Jamais d'autres maladies.

Réglée à 12 ans, toujours régulièrement. Il y a trois ans, fausse couche sans complication. Depuis quelque temps, la malade avait remarqué que lorsqu'elle se piquait, elle saignait abondamment, et que les moindres coups occasionnaient des ecchymoses considérables. Elle a eu incidemment des épistaxis et des saignements des gencives.

Il y a quelques jours, la malade a pris, sans aucune cause apparente, une éruption purpurique avec de grosses ecchymoses aux cuisses et aux fesses, et un petit pointillé hémorragique des membres supérieurs. La face est épargnée. En même temps, sont survenues des règles très abondantes, qui durent depuis six jours, et ont été assez inquiétantes pour faire envoyer la malade à la Charité (tamponnement vaginal). De la Charité, la malade a été renvoyée à l'Hôtel-Dieu, dans la clinique du professeur Teissier.

A son entrée, pâleur extrême, muqueuses lavées, sang presque blanc. Panicule adipeux conservé. Pas de perte de poids.

Aux poumons. — Quelques râles de bronchite.

Cœur. — Pointe dans le sixième espace, souffle systolique sus-apexien très intense, s'entendant aussi dans toute la région de la base.

Souffles des jugulaires; souffle oculaire.

Examen du fond d'œil. — Hémorragies rétinienues anciennes et récentes, surtout du côté gauche; pâleur du fond d'œil.

Foie et rate normaux; anorexie; constipation.

Réflexes normaux; vertiges fréquents.

Premier examen du sang :

15 mai 1912. — G. R.: 1.269.000.

G. B.: 20.000.

Valeur globulaire : 0,90.

Polynucléaires : 82,5 %.

Poly-éosino : 0 %.

Poly-baso : 2 %.

Grand mono : 6,5 %.

Mono : 8 %.

Lympho : 1 %.

Résistance globulaire : début à 0,46; totale à 0,34.

Léger retard dans la coagulation. Pas de rétractilité des caillots au bout de vingt-quatre heures.

Recherches des hémolysines. — XV gouttes du sérum de la malade mises en présence de I goutte de globules de personne saine à résistance globulaire normale donnent une hémolyse presque totale en vingt minutes. Le sérum de la malade n'hémolyse pas ses propres globules. *Donc isolysine*, pas d'autolysine. Le chauffage du sérum à 56° ne permet d'obtenir, après réactivation, qu'une hémolyse très incomplète.

Deuxième examen du sang :

22 mai. — Globules rouges : 1.590.000.

G. B.: 10.000.

Valeur globulaire : 0,90.

Pas d'hématies nucléées. Pas d'augmentation des hémato blasts.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de M. le professeur TEISSIER et de M. MARTIN)

Goutte. — Anémie. — Isolysine sérique.

S... Marie, 51 ans, ménagère.

Mère morte tuberculeuse. Personnellement, bonne santé habituelle. Une enfant morte à 18 ans de la poitrine. Une fausse couche à 35 ans ayant nécessité un curetage. Il y a six ans, fièvre typhoïde. Ethylisme considérable.

Début de l'affection. — Remonte à trois mois; maux de tête, œdème des membres inférieurs, polyurie. Entre à l'hôpital pour une violente épistaxis.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme très pâle, quoique très grasse. Les temporales sont sinueuses et saillantes.

Rien aux poumons. Au cœur, qui est gros, on perçoit un petit souffle télésystolique. Tension : 14.

Gros foie. Rate de volume normal. Digestions difficiles, mais pas de vomissements.

Urines : jaune pâle, traces d'albumine, pas d'urobiline, pas de pigments biliaires : densité, 1.008; $\Delta = 0,64$.

Séro-diagnostic tuberculeux : $+5+10 \pm 15$.

Examen du sang :

Globules rouges : 2.201.000.

Globules blancs : 10.000.

Valeur globulaire : 1.13.

Résistance globulaire : début à 0,50; totale à 0,38.

Le sérum ne renferme pas d'autolysine, mais on met en évidence une isolysine très active, réactivable après chauffage à 56° pendant une demi-heure.

OBSERVATION VIII (résumée)

(Rapportée par ACHARD et SAINT-GIRONS). *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 19 avril 1912.)

Hémophilie chez un syphilitique atteint de néphrite chronique (anémie hémolysinique).

E. Jacques, 38 ans, contracte la syphilis en 1897. A quelques années après une petite hémiplegie droite, qui guérit en partie. En janvier 1907 survient de l'œdème mal-léolaire, qui, en trois jours, remonte aux bourses. Forte albuminurie : 17 grammes par litre. Peut se remettre au travail après un traitement de trois mois.

Néanmoins, de fréquentes poussées d'œdème surviennent depuis cette époque, accompagnées d'albuminurie. Le malade entre à Necker, le 26 janvier 1912.

A ce moment œdème modéré des jambes. Pas de signes d'urémie. Rien au cœur. Pas de fièvre. Albumine : 2 gr. 50.

Le malade est très pâle. On le met au traitement mercuriel. Quelques jours après, il garde un fort suintement

sanguin des gencives, occasionné par l'ablation des dents
carriées. On pratique un examen du sang :

G. R.: 2.880.000.

G. B.: 10.400.

H.: 42 % (Gowers).

Formule leucocytaire :

Poly : 57.

Mono : 26.

Lympho : 10.

Eosino : 3,5.

Mastzellen : 0,5.

Myélocytes : 1.

Coagulation retardée.

Résistance globulaire : début à 0,42; totale à 0,38.

Épreuve de Donath et Landsteiner négative.

25 février. — Le suintement sanguin des gencives persistant depuis le 6 février, on essaye une thérapeutique appropriée : chlorure de calcium, peptone de Witte à 5 %, sérum antidiphthérique par voie veineuse.

Recherche des hémolysines. — Le sérum du malade n'hémolyse pas ses propres globules, mais hémolyse ceux de deux sujets normaux. Donc absence d'autolysine, mais présence d'*isolysine*.

5 mars. — G. R.: 1.640.000.

G. B.: 14.000.

H.: 20 % (Gowers).

Coagulation en vingt-cinq minutes.

13 mars. — L'hémorragie gingivale a fini par cesser à la suite d'injections répétées de sérum antidiphthérique. Mais l'anémie augmente :

G. R.: 1.160.000.

Convulsions subites pendant l'après-midi avec perte de connaissance, coma et stertor.

17 mars. — État somnolent. Reprise des hémorragies gingivales. Epistaxis. Sang dans les selles.

Coagulation en soixante-trois minutes.

Mort le 19 mars.

Autopsie. — Rein 130 et 100 grammes, se décortiquent mal, zone corticale blanchâtre, pyramides rouges; lésions de sclérose. Foie ficelé. Grosse rate. Moelle en réaction.

OBS. IX (résumée).

(Thèse de J. TROISIER)

Anémie grave de type pernicieux. — Subictère. — Isosensibilisatrice active dans le sérum sanguin.

M^{me} C..., 49 ans, entre à l'hôpital le 15 mai 1908. Rien d'intéressant comme antécédents. A eu onze enfants qu'elle a nourris. Bien portante jusqu'en octobre 1907. A partir de ce moment, prend des métrorragies abondantes, maigrit et pâlit.

A son entrée, femme très pâle, lèvres décolorées. Teinte subictérique de la conjonctive et de la muqueuse buccale. Pâleur blafarde de la peau avec reflets jaunâtres. Souffles anémiques. Rien au tube digestif (tous les examens ont été négatifs). Rien aux autres organes. Température entre 38° et 38°5.

Urines. — Pas de pigments biliaires, mais urobiline en quantité notable : 12 grammes 20 d'urée par vingt-quatre heures.

La malade est restée 1 mois dans le service. Elle s'est améliorée, grâce à un traitement arsenical, ferrugineux et opothérapique (moelle). A son départ, le subictère avait à peu près disparu et il n'y avait plus d'urobiline dans les urines.

Examen du sang :

18 mai. — G. R.: 932.000.

G. B.: 2.000.

H.: 20.

Poly neutro : 48.

Poly éosino : 1.

Mono : 49.

Lympho : 2.

3 mégalo blastes pour 100 glibules blancs.

22 mai. — G. R.: 1.143.000.

Valeur globulaire : 0,87.

3 juin. — G. R.: 1.640.000.

G. B.: 2.800.

H.: 28 %.

Le diamètre des hématies est très variable, en général supérieur à la normale. Beaucoup sont polychromatophiles: quelques-unes ont des granulations basophiles. 2 à 5 % d'hématies granuleuses.

1 hématie nucléée par 100 globules blancs environ.

Résistance globulaire normale.

Rétraction du caillot normale (début : 30 minutes).

Examen du sérum :

Présente la réaction de Gmelin.

Densité : 1.048 (normale 1.028).

Pas d'auto-agglutination, mais iso-agglutination facile à mettre en évidence dans le sérum chauffé à 56°. Présence d'une *isolysine*, résistant à 56°, disparaissant à 66° et à 0° après un séjour de vingt heures.

Pas d'autolysine.

Epreuve de Donath et Landsteiner négative.

Augmentation des hétérolysines anti-lapin.

Pas d'insuffisance de l'anti-hémolysine naturelle du sérum.

OBS. X (résumée).

(Thèse de J. TROISIER)

Anémie grave de type pernicieux, consécutive à la grossesse. — Subictère. — Isolysine active dans le sérum.

Maria D..., 40 ans, hospitalisée le 10 juillet 1907. Pleurésie à 13 ans. Epuisée par série de grossesses. Vient d'a-

voir un enfant. Quoique de forte corpulence, elle est très anémiée, son teint blafard a un reflet jaunâtre : les conjonctives sont subictériques. Souffles anémiques. Œdème des malléoles. Rien de net aux poumons. Foie normal. Grosse rate. Matières normalement colorées. Urines sans pigments biliaires : urobiline non cherchée.

Améliorée par fer, arsenic et moelle de veau.

Examen du sang :

14 juillet. — G. R.: 604.000.

G. B.: 1.500.

Poly : 65.

Mono : 16.

Grand mono : 8.

Lympho : 10.

Eosino : 1.

Anisocytose, polychromatophilie, poïkilocytose. 4 hématies nucléées par lame, 2 myélocytes et 5 hématies à granulations de Grawitz-Sabrazès. Coagulation et rétraction du caillot normale. Présence d'une isolysine active dans le sérum.

OBS. XI (résumée).

(Thèse de J. TROISIER)

Anémie pernicieuse avec subictère. — Isolysine active dans le sérum.

Il s'agit d'une femme atteinte de troubles cérébraux qui succomba peu de jours après son entrée à l'hôpital.

L'examen du sang pratiqué deux jours avant la mort donnait :

G. R.: 1.047.000.

G. B.: 4.000.

Valeur globulaire : 1.

Poly : 81.

Mono : 17.

Quelques myélocytes et hématies nucléées (normoblastes et mégalo blastes). Coagulation du sang normale. Gmelin peu prononcé avec le sérum.

OBS. XII (résumée).

(Thèse de J. TROISIER)

Saturnisme subaigu. — Subictère. — Isolysine active dans le sérum.

Homme de 40 ans, entré pour colique de plomb. Anémie. Coloration ictérique des sclérotiques.

G. R.: 3.600.000.

Hémoglobine : 72 % (Sahli).

Résistance globulaire normale : 0,44.

Sérum renfermant des pigments biliaires et de l'urobiline. Pas d'autolysine.

Isolysine très puissante.

OBS. XIII (résumée).

(Thèse de J. TROISIER)

Anémie et ictère au cours d'une septicémie streptococcique post-scarlatineuse. — Isolysine active dans le sérum.

O... G., 4 ans. Entre à l'hôpital le 4 mars 1908. Au huitième jour d'une scarlatine normale, survient une angine diphtéroïde à streptocoque, avec coryza purulent, énorme tuméfaction des ganglions du cou, fièvre 40°, dyspnée toxique, etc.

Même état jusqu'au 8 mars. A ce moment, légère teinte subictérique des conjonctives : grande pâleur des muqueuses, purpura des coudes et des genoux. Pas de troubles digestifs marqués. Foie un peu gros. Rate hypertrophiée. Urines sans pigments.

Le 10 mars, ictère très intense; hématomes au niveau des injections d'huile camphrée. Urines foncées avec pigments biliaires.

Mort le 11 mars.

Examen du sang :

G. R. : 2.070.000.

G. B. : 32.000.

Poïkilocytose, anisocytose. Résistance globulaire normale.

Sérum sanguin jaune vert, donne la réaction de Gmelin. Pas d'auto-agglutination ni d'autolysine, mais iso-agglutinine et isolysine.

OBS. XIV (résumée).

(Thèse de J. TROISIER)

Pneumonie. — Ictère. — Isolysine active dans le sérum.

L'ictère est apparu au troisième jour d'une pneumonie gauche. Aucun signe d'insuffisance hépatique. Matières fécales normalement colorées. Urobilinurie intense. Pas de pigments biliaires dans l'urine.

Examen du sang :

G. R. : 3.800.000.

Hémoglobine : 78 % (Sahli).

Résistance globulaire normale.

Réactions de Gmelin positive avec le sérum.

Pas d'autolysine. *Isolysine* active détruite à 56°.

OBS. XV (résumée).

(Malade de MM. ROQUE, J. CHALIER et L. NOVÉ-JOSSERAND)

Lyon Médical, 23 février 1912

Anémie pernicieuse et hémossidérose viscérale d'origine hémolytique.

Un tuberculeux de 35 ans entre à l'hôpital avec des signes d'anémie accentuée.

G. R.: 1.147.000.

G. B.: 3.000.

Légère réaction myéloïde. Quelques hématies granuleuses. 5 myélocytes neutrophiles sur 100 leucocytes. Rares globules à noyau.

Isolysine et autolysine réactivables après chauffage dans le sérum. Evolution progressive. Trois jours avant la mort, les globules rouges tombent à 837.000.

L'autopsie montra de l'hémossidérose viscérale accentuée.

Obs. XVI (résumée).

(MM. GAUCHER et GIROUX : Sur la nature de l'ictère syphilitique. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 28 mars 1911.)

Lucie H..., 20 ans, entre à l'hôpital le 6 février 1911. Elle a des syphilides papuleuses et érosives sur différentes régions du corps. Les téguments ont une teinte jaune généralisée, les conjonctives franchement ictériques. Cet ictère ne s'accompagne ni de troubles généraux, ni de troubles digestifs. Il n'y a pas de fièvre.

La malade n'a eu qu'une anémie assez prononcée au moment de sa formation. Rien dans les antécédents héréditaires. Les jours suivants, l'ictère persiste, les urines sont foncées, les selles non décolorées. Pouls : 72. Apyrexie.

Aucun signe d'intoxication biliaire. Foie normal. Rate augmentée de volume nettement. Petit souffle, donc, de la pointe du cœur. Langue non saburrale; pas de troubles digestifs, pas de décoloration des selles.

Examen des urines. — 10 février : Urobiline en forte proportion. Très peu de pigments biliaires. Pas d'acides biliaires.

20 février : Même résultat, à part absence de pigments. Urée, 22 grammes par litre.

Examen du sang. — Coagulation, rétraction du caillot normale, laissant exsuder un sérum assez coloré, où il y a

des pigments en faible proportion et une fluorescence nette en présence de sels de zinc.

Hémoglobine : 80 % (Tallqwist).

G. R.: 3.920.000.

G. B.: 6.000.

Poly : 59 %.

Grand mono : 7.

Moyen mono : 16.

Lympho : 7.

Formes de passage : 11.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) : début à 0,44; totale à 0,36.

Auto-agglutination des hématies. — En mélangeant I goutte des hématies de la malade et XX gouttes de son sérum, on a formation d'un précipité rouge brique qui se sédimente; mais la pellicule formée est peu adhérente et ne résiste pas aux secousses imprimées.

Hématies granuleuses. — 8 à 10 %.

Autolysine. — Légère, mais nette, après un quart d'heure de contact à l'étuve à 37°.

Isolysine. — Même résultat positif.

Epreuve de Donath et Landsteiner sans résultat.

Le sérum de la malade, chauffé à 56°, perd tout pouvoir hémolytique.

9 mars. — Mêmes examens sanguins. L'ictère diminue cependant.

16 mars. — Disparition des hémolysines. Le sérum a repris sa coloration normale et ne renferme plus d'urobiline.

CONCLUSIONS

I. — Les sérums normaux et pathologiques contiennent des hémolysines que l'on doit appeler naturelles, en opposition à celles que l'on fait naître expérimentalement par injection des globules rouges et qui sont dites artificielles.

II. — Ces hémolysines naturelles sont dirigées contre certaines espèces de globules différents avec chacune d'elle : les hétérolysines s'adressent aux globules des races étrangères, les isolysines aux globules de même race, les autolysines aux globules du sujet qui fournit le sérum.

III. — Les hétérolysines existent seules chez l'individu normal. Les isolysines et les autolysines ne se trouvent que chez l'individu pathologique.

IV. — Toutes les hémolysines naturelles sont constituées, à l'instar des hémolysines artificielles, d'un anticorps hémolytique et d'un complément. Il existe quelques différences légères entre les anticorps des hémolysines naturelles et ceux des hémolysines artificielles.

V. — On a objecté que certaines hémolysines naturelles n'avaient pas de sensibilisatrice, se basant pour cela

sur l'impossibilité de réactiver des sérums hémolysiniques, après chauffage une demi-heure à $+56^{\circ}$. Nous démontrons que cette objection n'est pas fondée. Si au lieu de détruire l'alexine par le chauffage on la détruit par l'agitation à l'air, on obtient un sérum inactivé, qu'il est facile de rendre hémolytique par addition d'un peu d'alexine étrangère fraîche.

VI. — L'impossibilité de réactiver certains sérums naturels chauffés tient en partie au développement d'anti-hémolysines créées par le chauffage. Cet inconvénient n'existe pas avec l'inactivation par agitation. Ce procédé ne donne naissance à aucune antihémolysine appréciable, ou tout au moins suffisante pour masquer la réaction.

VII. — L'agitation des sérums dans le vide ne modifie presque pas et très lentement leur teneur en alexine. L'agitation dans l'oxygène agit au contraire très rapidement. Il est donc permis de rapporter à l'oxygénisation le fait de l'inactivation des hémolysines au moyen de l'agitation à l'air.

VIII. — En ce qui concerne les hétérolysines, ces substances paraissent augmentées particulièrement dans les cas de cancer et de tuberculose, mais il n'existe aucune spécificité.

IX. — Les isolysines se rencontrent dans les états infectieux aigus avec une assez grande fréquence. Cependant, c'est encore dans la syphilis, la tuberculose et le cancer qu'on aurait le plus de chance de le trouver.

X. — Il existe fréquemment des isolines, sans qu'il y ait d'autolysines décelables pour que l'organisme élève sa résistance globulaire propre ou crée des anti-hémolysines. Le sérum devient alors inactif pour les globules du sujet, mais mis en présence des globules de personne à résistance globulaire normale ou de globules non impressionnés par des anti-auto-hémolysines, il les hémolyse.

XI. — Les autolysines peuvent exceptionnellement exister à l'état libre. Quelquefois on ne pourra les mettre en évidence qu'en refroidissant le mélange sérum et globules. Dans la majorité des cas elle ne sont pas décelables parce que fixées (Nolf).

XII. — L'intensité des processus hémolysiniques peut aboutir à la production d'anémie, d'ictère ou d'hémoglobinurie. Quelques-uns de ces états dépendent d'autolysines ou d'isolysines sériques dont le rôle déglobulisateur apparaît ici avec son maximum d'évidence.

VU :

Le Président de la Thèse

E. WEILL.

VU :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 24 juin 1912.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ABOTT. — The influence of alcoholic intoxication upon certain factors concerned in the phenomenon of hemolysis. *University of Pennsylvania*, bulletin XV, 187, 1902.
- ALESSANDRI. — L'azione emolitica del siero del sangue dei cancerosi. *Soc. ital. di Patholog. Moderna*, 1909, n° 25-26, et *Policlinico*, 1909, fasc. 48.
- AGAZZI. — Sul valore del repesto di isolisine del siero di sangue per li diagnosi dei tumori maligni. *La Riforma Medica*, 1910, n° 22.
- Uber den Wert des Isolynchefundes für die Diagnose bösartiger Geschwölste. *Berlin. kl. Woch.*, n° 31, août 1910.
- ANDRÉ. — Les sérums hémolytiques ; injection de sérum hémolytiques aux anémiques. Thèse de Lyon, 1903.
- ASCOLI. — Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera. *München med. Wochen.*, 1901, n° 31.
- BATELLI. — Pouvoir hémolytique du sérum sanguin comparé à celui de la lymphe. *C. R. Soc. Biologie*, s. du 6 février 1904, p. 199. — L'hémolyse *in vivo* chez les animaux normaux. *C. R. Soc. Biologie*, s. du 28 mai 1904.
- BERTIN. — Mesure du pouvoir alexique aux différentes périodes de la syphilis. *C. R. Soc. Biologie*, s. du 30 avril 1910.
- BERNARD et TROISIER. — Sur un cas d'intoxication saturnine avec méningite, anémie et ictère. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, Paris, s. du 22 mai 1908.
- BESREDKA. — Les antihémolysines naturelles. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901.

- BEZZOLA. — Osservazioni sul potere isoagglutinante e isolitico di sieri di sangue umano. *La Clinica*, 1902, n° 8.
- BLUMGARTEN. — *Medical Record*, 1909, p. 61, XXV.
- BORDET. — Sur le mode d'action des sérums cytolitiques ; unité de l'alexine dans un même sérum. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901.
- BORDET et GENGOU. — Substances sensibilisatrices dans les sérums. *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1901.
- BORDET et PARKER GAY. — L'absorption de l'alexine et le pouvoir antagoniste des sérums normaux. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, n° 8.
- BRAGA (Angelo). — Sul potere emolitico degli estati dei tessuti carcinomatosi. Soc. med. Parma, s. du 12 novembre 1909.
- BRETOUX, MASSOL et MINET. — Mesure du pouvoir alexique au cours des divers états pathologiques et particulièrement au cours de la tuberculose pulmonaire. *C. R. Soc. de Biologie*, 27 novembre 1909.
- BUCKHEIM. — *Deutsche med. Wochen.*, 1909, n° 17.
- BUCHNER. — Sind die Alexine einfache oder complexe Körper. *Berliner klin. Wochen.*, 1901, 854.
- BUTTLER et MEFFORD. — Isohæmolsins and isoagglutinins of human serum with special reference to cancer. *Journal of American Med. Assoc.*, 12 juin 1909.
- CAMUS et PAGNIEZ. — Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques ; existence d'une substance antihémolytante dans le sérum humain. *C. R. Soc. de Biologie*, 6 juillet 1901.
- Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. *C. R. Soc. Biologie*, 6 juillet 1901.
- Recherches sur les propriétés agglutinantes et hémolytantes du sérum humain. *Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, vol. X, 1902.
- CAMUS et GLEY. — A propos de l'existence dans un sérum sanguin d'une action antagoniste de l'action hémolytique. *C. R. Soc. de Biologie* du 6 juillet 1901.

- CHAUFFARD et TROISIER. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. *Bul. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 10 juillet 1908.
- CHAUFFARD et VINCENT. — Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu. *Semaine méd.*, p. 601, 25 février 1909.
- CLOWES. — The hemolysin test in the serum of sarcoma Rats. American Ass. for cancer research. in *J. American Med. Ass.*, 30 janvier 1909.
- COURMONT (P.). — *Précis de pathologie générale* (Collection Testut), 2^e édit.
- COURMONT (P.) et A. DUFOURT. — Sur l'anémie pernicieuse tuberculeuse. *Gaz. des hôp.*, 8 février 1912.
- COURMONT (J.) et ANDRÉ. — Injection de sérum hémolytique à des anémiques. *Journal de Phys. et de Pathol. gén.*, 1904, p. 90.
- CRILE (W.). — A hemolytic test for malignant tumors. *The American Journal of Obstetrics*, n° 6, 1908.
- Hemolysin with special reference to cancer and tuberculosis. *Journal of Amer. Med. Assoc.*, 1908, vol. 51.
- CZERNEKI. — Über hämoglobinurie und Hämolyse. *Wiener kl. Wochen.*, p. 1435, 1908.
- DAREMBERG. — De l'action destructive des sérums du sang sur les globules rouges. *Arch. de méd. expériment.*, 1895, III, p. 720.
- DE BLASI. — Intorno alla presenza di emolisina nella malaria umana. *Atti di Soc. per gli Et. di malaria*, t. VII, p. 125, 1906.
- Ulteriori ricerche sulla dimostrazioni di sostanze emolitiche nel siero di sangue dei malarici. *Malaria*, f. 3, juillet 1910.
- Sul potere isoemolitico del siero degli anchilostomiaci. *d'Ig. sperim.*, t. IX, fasc. 4, 1909.
- DONATH et SANDSTEINER. — Hämoglobinurie et Hämolyse. *Wiener kl. Wochen.*, n° 45, 1908. — *Zeitsch. für klin. Med.*, Bd 58, p. 179. — *Münch. Med. Wochen.*, 1904, n° 36, p. 1592.

DUFOURT et GATÉ. — Le bacille de Koch a-t-il un pouvoir hémolytique ? *C. R. Soc. Biologie*, 24 février 1912.

— Le pouvoir hémolytique des bacilles acido-résistants. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 15 mai 1912.

— Contribution à la pathogénie des anémies tuberculeuses. Soc. méd. des hôp. de Lyon ; *Lyon médical*, 24 mars 1912.

DUFOURT (P. COURMONT et). — De la destruction du complément par l'agitation. *C. R. Soc. Biologie* du 8 juin 1912.

— Absence de pouvoir antihémolytique et réactivation des sérums inactivés par agitation. *C. R. Soc. de Biologie*, 8 juin 1912.

VON DUNGERN. — *Zeitschrift für Krebsforschung*, Bd 5.

DUVERNAY. — Hémolyse et hémosidérose. Congrès de Lyon, 1911.

ELSBERG. — *Journ. Amer. of Med. Assoc.*, 17 mars 1909.

ELSBERG, NENHOF et GEIST. — A skin reaction in carcinom from the subcutaneous injection of human reds bloods cells. *The American Journal of Med. Sciences*, n° 2, février 1910.

ENGEL. — Über den Komplement gehalt der Blutes Krebskanker. *Deut. Med. Woch.*, 1910, n° 21.

EHRlich et MORGENROTH. — Über Hämolysine. *Berlin. kl. Woch.*, 1899, p. 481 ; 1900, p. 453 ; 1901, p. 250, p. 569, p. 598.

— Über Theorie der Lysinwirkung. *Berl. klin. Woch.*, 1899.

FABIAN (Erich). — Zür klinischen Differentialdiagnose der Carcinoma und ulcus ventriculi mittels der Nachweien hämolytisch wirkender Substanzen in Mageninhälte. *Deut. Med. Woch.*, 1910, n° 12.

FALLOISE. — Sur l'existence de l'alexine hémolytique dans le plasma sanguin. *Bull. de l'Acad. roy. de Belgique*, 1902, p. 521.

FALLOISE et DUBOIS. — Hyperleucocytose et pouvoir cytotoxique des sérums. *Arch. int. de Phys.*, II, pp. 54-57, 1904.

- FERRATA. — Die Unwirksamkeit den komplexen Hämolsine in salzfreien Zösungen und ihre ursache. *Berl. kl. W.*, 1907, p. 366.
- FERRÉ, MAURIAC et DEFAYE. — Contribution à l'étude des variations du pouvoir hémolysant du sang. Congrès de Lyon, 1911.
- FISCHL. — *Berliner kl. Wochen.*, 1908, n° 18.
- FISCHEL. — Über die hämolytische reaction der Blutserum bei malignen Tumoren. *Berliner kl. Wochen.*, 4 mai 1908.
- FINDLEY, FUA et NOEGGERATH. — Ist der hämolytische Komplementgehalt der Blutserum ein Mass der Säuglinskonsitution? *Jahrb. für Kinder*, 1909, Bd LXX, p. 732.
- FONTANA et POLLIO. — Autolisine, isolisine ed ambocettore emolitico nella sifilide. *Giorn. ital. Mal. ven.*, 1906, p. 393.
- FRANK. — Über autolysine in Blute von Infectiouskrankheiten. *Zeit. f. klin. Med.*, Bd 67, p. 399, 1909.
- FRANKEL. — Hämolsine in Magenkarzinom. *Med. klin*, 1910, n° 28.
- FRIEDENTHAL. — Über einem experimentellen Nachwein von Blutverwandschaft. *Arch. für Phys.*, p. 494, 1900.
- FROUIN. — Sur la formation de sérums exclusivement agglutinants ou hémolytiques. *C. R. Soc. Biologie*, 1907, p. 153.
- FROUIN et LISBONNE. — Sur la nature des hémolysines formées par injection d'huile d'œuf chez le lapin. *C. R. Soc. Biologie*, 7 juillet 1911.
- GAY (Frédéric). — La déviation de l'alexine dans l'hémolyse. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, p. 563.
- GAUCHER et GIROUX. — Sur la nature de l'ictère syphilitique. *Bulletin de l'Acad. de Méd.*, n° 13, séance du 28 mars 1911.
- GAUDEAU. — *Le pouvoir hémolytique du sérum sanguin et la résistance globulaire*. Thèse de Paris, 1906.
- GEWIN. — Het amboceptorgehalte van het blood van zuigelingen. *Ned Zdschr. v. Gen.*, 1909, I, 13, p. 1008.

GENGOU. — Contribution à l'étude de l'alexine des sérums normaux. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, p. 68. et p. 232.

Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoïdes. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1902, p. 734.

GILBERT et CHABROL. — Sur la pathogénie des ictères par hyperhémolyse. *C. R. Soc. de Biologie*, s. du 22 juillet 1911.

GIUCA. — L'alexine et les anticorps de la circulation générale existent-ils dans le liquide céphalo-rachidien. *Soc. de Biologie*, 1910, p. 79.

GOUSSEW. — Contribution à l'étude de la détermination quantitative des alexines dans les sérums humains. *Rousski Vrach*, 9 février 1902.

— *Idem*. Thèse de Kazan, 1902.

GUILLAIN et TROISIER. — Du rôle des hémolysines en pathologie. Rapport au Congrès de Lyon, 1911.

GRAFE et RÖHMER. — *Deutsche Archiv. für klin. Med.*, Bd XLIII et XLIV.

GRINEFF. — Über die Veränderungen der komplementären energie bei verschiedenen temperaturen. *Charkowsky Med. Jour.*, Bd VIII, n° 6.

GRÜBER. — Zur theorie der Antikorpers. *Münch. Med. Wochen.*, 1901, pp. 1924-1965.

HALPERN. — Les hémolysines dans le sérum humain. *Berliner klin. Wochen.*, 1^{er} et 8 décembre 1902.

HAROLD ARNOLD. — Hemolysis in the Diagnosis of malignant Tumor. Connecticut state m. s. In *J. of Am. Med. Ass.*, 26 juin 1909.

HERMANN. — Sur l'origine des alexines. *Bull. de l'Ass. royale de Belgique*, XVCII, 137, 1904.

HENRI (V.). — Influence de la qualité de sérum de chien sur l'hémolyse des globules rouges du poulet. *Biologie*, 1905, LVII, 37.

IAGN. — Action du radium sur les sérums hémolytiques spécifiques. *Rousski Vrach*, 1^{er} mai 1904, p. 653.

- JACOBY et SCHULZE. — Inaktivierung der Komplemente durch Schütteln. *Berliner kl. Woch.*, 1909, n° 148, p. 2139.
- JANEWAY. — The serum reaction in cancer. *Annales of Surgery*, 1909, t. 99, n° 1.
- JOHNSTONE et CANNING. — Hæmolysis in the Diagnosis of malignant neoplasms. *Journ. of. American Med. Assoc.*, 30 octobre 1909.
- JOUSSET et PARASKEVOPOULOS. — De la variabilité du complément et des causes d'erreur dans le syphilo-diagnostic par la réaction de fixation. *C. R. Soc. de Biologie*, s. du 3 juillet 1909.
- KELLING. — Weitere Untersuchungen über hämolytische Reaktionen und über Komplementbeindung in Blute von Krebskanken. *Wiener klin. Wochen.*, 1909, n° 38.
- KEUTZLER. — Teneur du sang en complément dans les différentes formes de tuberculose pulmonaire. *Berliner klin. Woch.*, 13 mars 1905, p. 284.
- KÖCH (Herbert). — Über Komplementbestimmungen der kindlichen Serums. *Archiv. für Kinderheilk*, Bd L, p. 384.
- KRIDA. — Etude comparative des hémolysines *in vitro* et *in vivo* comme moyen de diagnostic du carcinome. *Albany Medical Annals*, mai 1910, p. 259.
- KISS. — Untersuchungen über die Natur der Komplemente. *Orvosi Hetilap*, 1909, n° 43.
- LAMBOTTE et STIENON. — Alexine et leucocytes. *Cent. für Bakter*, 1906, XLI, 224.
- LANDSTEINER. — *Central. für Bakter.*, 1900, Bd IX, n° 10.
- LANDSTEINER et DONATH. — Über antilytische Sera. *Wiener klin. Wochen.*, 1901.
- LANDSTEINER et LEINER. — Über Isolysine und Isoagglutinine in menschlichen Blut. *Central. für Bakter.*, 1905.
- LEVADITI. — Les hémolysines cellulaires. *Annales Pasteur*, mai 1903.
- LIVIERATO. — Anwesenheit hämolytischer Substanzen in Mageneinhalt und deren angeblich spezifische Bedeutung für die Diagnose der Magencarcinom. *Berliner klin. Wochen.*, 1910, n° 31.

- LIEBERMANN. — Über Hämagglutination und Hämolyse. *Bioch Zeits.*, 1907, IV, p. 25.
- LIEFMANN. — Über der Komplement. *Fr. Verein f. Microbiologie*, IV, 1910.
- LOEPER et PARAF. — L'anémie par hémolyse des entéritiques. *Progrès médical*, 27 avril 1912, et Congrès de Lyon, 1911.
- LO MONACO et PANICHI. — *Acad. dei Lincei*, 16 décembre 1909, Rome.
- MACAIGNE et VALLÉRY-RADOT. — Anémie et hémolysine chez un tuberculeux. *Gaz. des hôp.*, 22 juin 1911.
- MANWARING. — Factors in Hemolysis. *J. of Infections diseases*, 1908, V, p. 66.
- The absorption of hæmolytic amboceptors. *Zeit. für Bakter.*, 1906, I, p. 382.
- MASSOL et NAVACZINSKI. — Conservation et filtration de l'alexine du sérum de cobaye. *C. R. Biologie*, s. du 19 novembre 1910.
- MASSOL et GRYZEZ. — Sur les variations du pouvoir alexique du sérum frais de cobaye. *C. R. Biologie*, s. du 9 avril 1910.
- Influence du vieillissement et de la dessiccation sur la conservation de l'alexine du sérum du cobaye. *C. R. Biologie*, s. du 14 mai 1910.
- MELKIRCH. — Beitrag. zur Lehre der Alexine. *Rousski Vrach*, 1909, n° 23.
- MICHELI et DONATI. — Pouvoir hémolytique des extraits de cancer. *Riforma medica*, n° 38, 1903.
- MICHELI. — Potere litico e antilitico del siero di sangue umano. *Scritti med. publi in on di Camillo Bozzolo*, 1904.
- MIONI. — Contribution à l'étude des hémolysines naturelles. *Annales de l'Institut. Pasteur*, 1905, p. 84.
- Le développement de l'hémolyse dans le sang sorti des vaisseaux. *C. R. Biologie*, 19 décembre 1903, p. 1636.
- Dosage du pouvoir hémolytique. *C. R. Biologie*, 30 janvier 1904.

- MORESCHI. — Über die Natur der Isohämolyse der Menschenblutsera. *Berliner klin. Wochn.*, n° 44, 2 novembre 1903.
- MORRO. — *Jahrbuch der Kinderkneik*, LV, p. 396, 1902.
- MOOS. — Studien über Isoagglutinine und Isohämolyse. *Folia nerologica*, 19 juillet 1910, p. 267.
- MORGENROTH. — Über die Bindung hämolytischen Ambozeptoren. *Berl. kl. Woch.*, 1903, n° 2.
- MÜLLER. — De l'influence de l'opothérapie thyroïdienne et du traitement iodé sur le pouvoir hémolytique du sérum. *Central. für Bakter.*, t. LX, fasc. 4, 9 juin 1909, p. 462.
- MUTERMILSCH. — Sur la dissociation de l'alexine dans les sérums inactivés par la chaleur. *C. R. Biologie*, s. du 8 avril 1911.
- MUIR et BROWNING. — On the combining properties of serum complements and on complémentoides. *Proc. Roy. Soc.*, 1904, LXXIV.
- NEISSER et DOERING. — Zur der Kenntniss der hämolytischen Eigensaften der menschlichen Serums. *Berl. kl. Woch.*, 1901, p. 593.
- NICOLAU. — Sur les anticorps hémolytiques naturels chez les animaux domestiques. *C. R. Biologie*, s. du 14 avril 1910.
- NOGUCHI et BRONFENBRENNER. — Effects of machinal agitation and of temperatur upon complement. *The Journal of experim. Med.*, 1911, vol. XII, n° 2.
- NOLF. — Le mécanisme de l'hémolyse. *Annales Instit. Pasteur*, 1900.
- De l'origine du complément hémolytique et de la nature de l'hémolyse par les sérums. *Bull. de l'Acad. roy. de Belgique* (Cl. Sc.), 1908.
- Article « Hémolyse » in Dictionnaire de Phys. Richet.
- Les hémolysines au point de vue expérimental. Rapport au Congrès de Lyon, 1911.
- OTTENBERG et EPSTEIN. — The diagnosis value of hemolysis in cases of cancer. *The Arch. of int. Med.*, vol. 8, 15 juin 1909, Chicago.

- PAUS et WIDERÖF. — *Nerske Mag. for Lægevid*, 1908, n° 2.
- PACCHIONI et MORO. — *Accademia med. fis.*, Firenze, s. d. 8 marzo 1906.
- PARMENTIER et SALIGNAT. — Résistance globulaire dans l'ulcère et le cancer d'estomac. Congrès de Lyon, 1911.
- PETRONE. — *La pediatria*, 1902, n° 9.
- PREDTECHENSKY. — Dessiccation du complément dans le vide. *Rousski Vrach*, décembre 1911.
- QUÉNU et KUSS. — Note sur les ictères post-chloroformiques. *Bull. de la Soc. de chirurgie de Paris*, n° 32, 10 novembre 1908.
- RACH et VON REUSS. — Sur l'ictère et l'urobilinurie dans la scarlatine. *Jahrb. f. Kinderheik.*, 1910, LXXII, 4.
- REHNS. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1901.
- RÉMY. — Contribution à l'étude des sérums hémolytiques ; recherches sur le mode d'action du sérum et des substances actives avec les globules rouges. *Annales Inst. Pasteur*, 1905, p. 765.
- Contribution à l'étude des sérums normaux ; sur la pluralité des alexines. *Annales Inst. Pasteur*, 1903.
- RICHARDTZ. — Uber der Vorkommen von Isolysinen in Blutserum bei malignen Tumoren. *Deut. med. Woch.*, 1909, n° 31.
- RODET. — Contribution à la connaissance de l'hémolyse par les sérums hémolytiques spécifiques et à la technique de la réaction de fixation. Influence des proportions relatives d'alexine et d'hémolysine. *C. R. Soc. de Biologie*, 3 juin 1911.
- ROMANELLI. — Sui sieri inattivati. *Ann. de l'Inst. Maragliano*, 1909.
- Détermination du pouvoir alexique du sérum humain dans la tuberculose. *Ann. de l'Inst. Maragliano*, 1910, vol. IV.
- ROQUE, CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — Anémie pernicieuse et hémosidérose d'origine hémolytique. *Lyon médical*, 25 février 1912, n° 8.

- ROSEBAUM. — *Münch. med. Wochen.*, 1908, n° 9.
- SACHS. — Über die hämolysine der normalen Blutserums. *Münch. med. Wochen.*, 1906, p. 306.
- SCHLEITER. — *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 11 décembre 1909.
- SMIETHIES. — Etude sur la valeur diagnostique des épreuves hémolytiques dans le cancer et la tuberculose. *The Archives of Diagnosis*, 1910, n° 1, p. 24, et Michigan med. state soc., in *Journ. of Am. Med. Ass.*, 9 octobre 1909.
- STÜHMER. — Über Schüttelinaktivierung der Komplementen der hämolytischen Systems. *Centr. für innere Med.*, 1910.
- TROISIER. — Ictère et urobilinémie hémolytique au cours de la pneumonie. *C. R. Soc. Biologie*, s. 3 juillet 1909.
- Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. Thèse de Paris, 1910.
- UPCOTT. — Isohæmolysis in relation to cancer. *Lancet*, 3 septembre 1910.
- VOGT. — Über Autolysine in blute bei schweren Lungentuberculose. *Münch. med. Wochen.*, 4 janvier 1910.
- WARFIELD. — Sur la valeur de la réaction hémolytique cutanée pour le diagnostic du cancer. *Arch. of intern. Med.*, 1911, n° 5.
- WEIL. — The hemolytic reaction of the blood in doogs affected with transplantable lymphosarcoma. *Arch. Int. Med. Chicago*, 1908.
- The hemolytic reaction in cases of human cancer. *Journ. med. Research*, Boston, 1908.
- WEINBERG. — Hémodiagnostic du cancer. Rapport à la II^e Conf. int. pour l'étude du cancer, Paris, octobre 1910.
- Recherches sur les hémolysines et les antihémolysines du sérum humain, *C. R. Soc. de Biologie*, s. du 18 novembre 1911.
- WEINBERG et MELLO. — Quelques recherches sur le sérum des cancéreux. *Bull. de l'Ass. franç. pour l'étude du cancer*, n° 1, 1910.

— Recherches sur le sérum des cancéreux. *C. R. Soc. de Biologie*, s. du 23 octobre 1909.

WHITEMORE. — The value of hæmolysis in the diagnosis of carcinoma. *Boston Med. and Surg. Journ.*, 2 janvier 1909.

WOLFSOHN. — *Berliner klin. Wochen.*, 1909, n° 10.

ZEISSLER. — Komplements schädigung durch Schütteln. *Berlin. klin. Wochen.*, 1909, n° 52.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Préliminaires	1
Historique	4
Première partie. — Les constituants de l'hémolyse.	
CHAPITRE I. — Alexine	9
1. Unité ou pluralité des alexines	9
2. Nature de l'alexine	11
3. Origine de l'alexine	13
4. Résistance et conservation de l'alexine : teneur en alexine du milieu sanguin	16
5. Expériences personnelles sur la destruction du complément par l'agitation	24
CHAPITRE II. — Sensibilisatrice.	
1. Généralités	36
2. Rapport entre l'alexine et la sensibilisatrice au point de vue de l'hémolyse	38
Deuxième partie. — Hémolyse et antihémolyse.	
CHAPITRE I. — Hémolyse en elle-même	40
CHAPITRE II. — Antihémolyse	44
Troisième partie. — Les hémolysines naturelles.	
CHAPITRE I. — Hétérolysines	52
CHAPITRE II. — Isolysines	60
A) Historique	61
B) Technique	66
C) Isolysines dans les états infectieux aigus	69
a) Rougeole	70
b) Scarlatine	74

	Pages
c) Pneumonie	76
d) Fièvre typhoïde	79
e) Autres maladies infectieuses aiguës.	80
f) Origine et pathogénie des isolysines dans les états infectieux aigus.	84
g) Nature des isolysines.	91
h) Valeur des isolysines	103
D) Isolysines dans les états chroniques.	104
a) Malaria	105
b) Syphilis.	106
c) Ankylostomiase	107
d) Affections diverses.	108
e) Tuberculose.	108
f) Cancer	115
CHAPITRE III. — Autolysines	126
CHAPITRE IV. — Anémies et ictères hémolysiniques.	135
Observations.	146
Conclusions	166
Bibliographie	169

